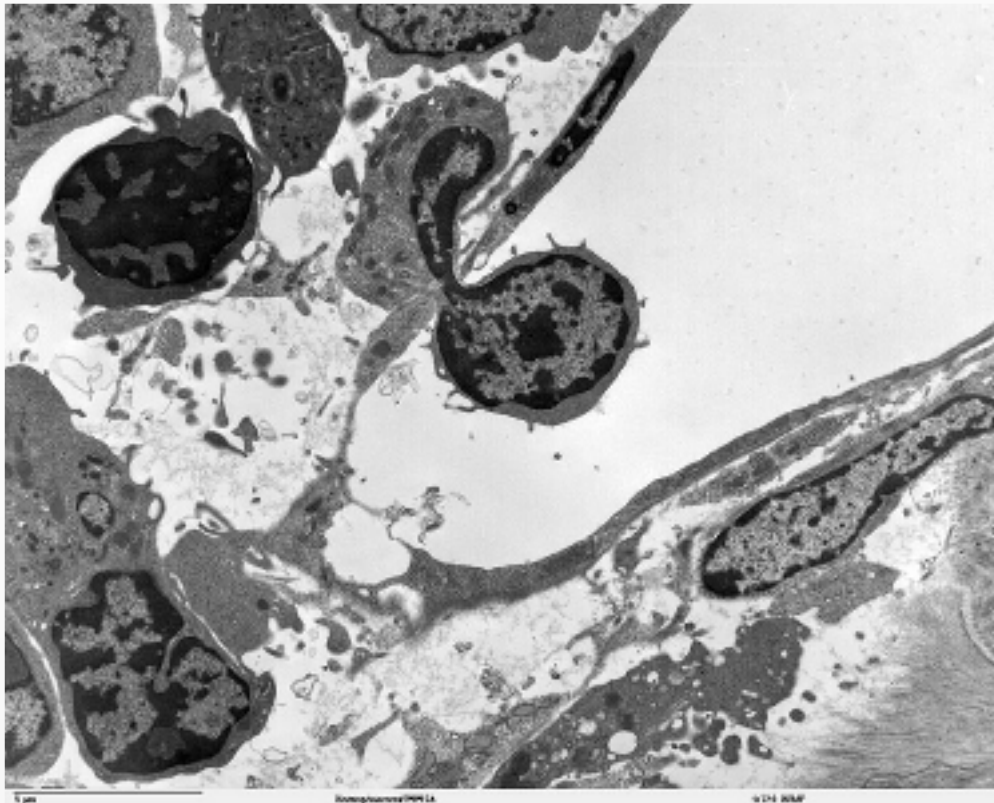


APPUNTI DI PATOLOGIA GENERALE

Giordano Perin
aa 2009/2010



INTRODUZIONE

La patologia generale ANALIZZA LE CARATTERISTICHE DEI MECCANISMI FISIologici, BIOCHIMICI, CELLULARI E ISTOLOGICI IN CONDIZIONI ESASPERATE O ALTERATE.

Lo studio avviene a tre livelli differenti:

- descrizione dei fenomeni patologici comuni a molte malattie come trombosi, infiammazioni ma anche tumori. Tali eventi si possono associare a diversi eventi patologici. La trombosi soprattutto si associa a una enorme varietà di eventi patologici.
- approfondimento patogenetico a livello BIOCHIMICO; per esempio a livello cellulare rispetto ai mediatori di fenomeni infiammatori.
- individuazione di processi fondamentali validi in modo ancor più vasto dei precedenti, facenti riferimento ai meccanismi molecolari propri delle principali funzioni cellulari; per esempio proliferazione, attivazione di geni ecc...

L'ASPIRINA inibisce le COX che trasforma l'acido arachidonico che cicizza formando prostaglandine che, in associazione a diversi enzimi cellulari, danno vita a TROMBOSSANI, PROSTAGLANDINE, PROSTACICLINE.

- Le prostaglandine stimolano anche la produzione di INTERLEUCINE che INCREMENTANO LA TEMPERATURA CORPOREA.
- Le prostaglandine hanno anche la funzione di regolare la produzione di muco protettivo a livello gastrico, di conseguenza l'aspirina rende la mucosa gastrica meno protetta generando anche GASTRITI EMORRAGICHE che possono divenire mortali. Il medesimo effetto si riscontra per tutti gli antiinfiammatori non steroidei.
- a livello dolorifico l'inibizione della COX porta alla diminuzione delle prostaglandine legate alla insorgenza del dolore.
- la attivazione delle piastrine richiede la produzione di TROMBOSSANI, le COX producono tali molecole; a questo si deve la azione fluidificante della aspirina.

ALCUNE DEFINIZIONI:

OMEOSTASI (cannon 1929):

attività tendenti a mantenere le variabili vitali essenziali entro limiti normali.

SISTEMA VIVENTE:

stato di disequilibrio controllato.

STATO DI SALUTE:

condizione in cui l'omeostasi biologica può essere mantenuta dall'intervento di meccanismi di controllo.

MALATTIA:

deviazione rivelabile della condizione di omeostasi del sistema vivente che l'intervento di meccanismi di controllo non è capace di annullare.

avviene per:

- perturbazioni di eccessiva ampiezza.
- inadeguatezza o mancato funzionamento dei sistemi di controllo.

FATTORI PATOGENI O CAUSE DI MALATTIA:

stimoli capaci di alterare la condizione omeostatica.

EZIOLOGIA:

si tratta dello studio della causa di una malattia, in particolare possiamo distinguere:

- fattori eziologici esogeni che possono essere:



- chimici.
- Fisici.
- Biologici.
- Nutrizionali.

Tutto quanto arriva dall'esterno dell'organismo fondamentalmente.

- fattori eziologici endogeni:

- malattie ereditarie.
- malattie congenite; si tratta di malattie che l'individuo presenta alla nascita¹.
- predisposizione alle malattie.

i fattori eziologici possono inoltre essere classificati in modo molto diverso:

- primari o secondari ecc...
- determinanti, coadiuvanti, predisponenti.
- sufficienti o insufficienti.
- potenziali (o fattori di rischio), attuali.
- ambientali.

non c'è un rapporto diretto tra un fattore determinante e la malattia, la malattia AVVIENE O NON AVVIENE PER IL CONCORSO DI TUTTA UNA SERIE DI FATTORI². Significativa a livello statistico è anche la PATOLOGIA IATROGENA: si tratta di una infezione derivata dal medico o dal paramedico stesso.

a livello patogenetico individuiamo:

- MECCANISMI PATOGENETICI ELEMENTARI: si tratta di alterazioni molecolari dirette.
- MECCANISMI PATOGENETICI COMPLESSI: prevedono l'intervento di meccanismi diversi con fenomeni di amplificazione o attenuazione.

normalmente un individuo presenta meccanismi patogenetici complessi, raramente si tratta di meccanismi patogenetici elementari; al medico spetta individuare quale sia la causa principale della situazione del paziente e risolverla.

PATOGENESI:

meccanismo di azione di fattori patogeni.

SEQUENZA PATOGENICA³:

si tratta della sequenza di eventi che partecipano alla definizione della malattia.

ALCUNI ESEMPI:

- Nella anemia falciforme una mutazione genetica puntiforme genera una forma aberrante di emoglobina la cui precipitazione genera una forma alterata dei GLOBULI ROSSI, a conseguenza di questo assistiamo all'instaurarsi di una ANEMIA vera e propria.
- Alla base di iniziazione e promozione tumorale c'è sempre una mutazione genetica che non si estrinseca fintanto che non arriva uno stimolo di natura PROLIFERATIVA, anche se la mutazione è precisa e pericolosa sono necessari degli stimoli aggiuntivi.
- L'influenza interessa molto spesso le vie aeree portando ad un incremento della probabilità di infezioni batteriche come la BRONCOPOLMONITE che, soprattutto nelle persone anziane, può divenire mortale.
- La TROMBOSI, generata solitamente da un incremento del TROMBOSSANO:
 - incremento della presenza di piastrine.

¹ per esempio la rosolia è fortemente teratogena e le deformazioni causate sono fattori di natura congenita. La profilassi di CREDET: si utilizza la streptomina nella congiuntiva del bambino per controllare la presenza della gonorrea, infezione gonococcica, che se contratta alla nascita porta alla infiammazione della congiuntiva e della sclera che genera cecità.

² una patologia ripetuta come una influenza molte volte presuppone, generalmente, un fattore predisponente.

³ Questo concetto è spesso legato ad infezioni ospedaliere, è necessario quindi scegliere molto bene la terapia da seguire e soprattutto valutare se sia meglio ospedalizzare il paziente.

- Stimolazione della contrazione vasale.

Che porta alla formazione di un fenomeno ischemico che spesso diviene DOLOROSO e può portare a INFATUAZIONE DEL TESSUTO.

FENOMENI DI COMPENSO:

sono fenomeni che si verificano per la presenza di fattori patologici e ad essi strettamente associati.

Un esempio come può essere legato alla ipovolemia da emorragia il cui effetto sul SUL RENE e sulla sua funzionalità si estrinseca in uno SPASMO CHE BLOCCA LA SUA FUNZIONALITÀ che si traduce in anuria:

- in un primo momento la anuria è molto utile in quanto blocca la emorragia.
- in un secondo momento, passata l'emergenza, NEL CASO IN CUI TALE SITUAZIONE DI SPASMO SIA PERDURATA PER QUALCHE ORA SI VA INCONTRO AD INSUFFICIENZA RENALE GRAVE NON REVERSIBILE che porta alla perdita di funzionalità del rene, soprattutto rispetto alla componente EPITELIALE.

È possibile dializzare il paziente per fargli recuperare parte della sua capacità di clearance.

FENOMENI REATTIVI:

sono tipici dei processi patogenetici: sono quei fenomeni, molto spesso infiammatori, ma non solo, che si verificano con l'evento patogenico e che sono ad esso associati.

A seguito di una MONONUCLEOSI può insorgere una malattia autoimmune legata alle alterazioni associate alla malattia trascorsa.

SINTOMATOLOGIA:

Nella descrizione di una patologia possiamo distinguere:

- SEGNI dal valore chiaramente oggettivo.
- SINTOMI a valenza soggettiva generalmente.
- BIOCHIMICI misurabili in modo oggettivo.

Sono tutti segni possibili di un evento patogenico.

LA TERAPIA PREVENTIVA o CAUSALE:

Si tratta di un intervento diretto alla interruzione di una sequenza patogenica.

Un esempio di una particolare patologia è sicuramente la **SINDROME DI REYNAULD**:

si tratta di uno spasmo arteriolare alla circolazione della mano; tale spasmo determina:

- impallidimento iniziale della mano.
- dolore significativo che va aumentando nel tempo.
- infine formazione di ulcere che portano al danneggiamento tissutale.

le CAUSE possono essere molto complesse e diverse, la patogenesi spesso non è chiara. In ogni caso se si tratta di una SPASMO VASALE si possono utilizzare dei VASODILATATORI.

CASO CLINICO:

Una ragazza di 17 anni colpita da tale sindrome in modo molto forte, tanto da essere impossibilitata a numerose attività normali: le cure con vasodilatatori non sortiscono effetto, si passa ad ipotizzare un problema di infiammazione e alla somministrazione di CORTISONE, un antinfiammatorio, che risolve il problema.

PREDISPOSIZIONE GENETICA E AMBIENTALE ALLA MALATTIA:

L'ambiente influenza in modo molto forte la possibilità di contrarre una malattia incrementando o diminuendo le probabilità di entrare in contatto con un agente patogeno.

ALCUNI ESEMPI per esempio possono essere:

- il miglioramento delle condizioni igieniche e l'aumento della disponibilità di farmaci che, come sappiamo, porta a:
 - calo delle infezioni.
 - calo delle infestazioni.
 - calo dei deficit di natura alimentare.

- allo stesso tempo le comodità della vita moderna e l'incremento della vita media porta ad un generale incremento:
 - delle malattie degenerative.
 - delle malattie cardiovascolari.
 - delle malattie reumatiche.
 - delle malattie endocrine.
 - delle malattie respiratorie.
- la nocività degli ambienti di lavoro, soprattutto relativamente all'uso di sostanze chimiche, porta ad un incremento delle MALATTIE NEOPLASTICHE⁴.

Ogni individuo reagisce in modo diverso agli agenti patogeni presenti nell'ambiente; tale diversità è legata soprattutto al fatto che:

- ogni individuo possiede un GENOTIPO.
- ogni individuo vive in un AMBIENTE.
- la relazione tra AMBIENTE e GENOTIPO genera il FENOTIPO.
- l'individuo AFFRONTA L'AGENTE PATOGENO CON IL PROPRIO FENOTIPO.

L'esposizione a fattori ambientali influisce in modo molto forte sul GENOTIPO in particolare rispetto a:

- ESPRESSIONE GENICA, cioè rispetto alla trascrizione del DNA.
- ENZIMI ALLOSTERICI e loro funzionalità, che sono gli enzimi più importanti del nostro corpo.

Alcuni esempi possono essere:

- l'iper o ipo plasia di un tessuto rispetto agli stimoli che riceve dall'esterno.
- la metaplasia: si tratta di una mutazione FENOTIPICA NON PATOLOGICA della CELLULA: questo avviene soprattutto in tessuti di natura epiteliale⁵.
- iper o ipo trofia: si tratta di una variazione di dimensione delle cellule di una popolazione cellulare⁶.
- differenziazione: molto attiva ovviamente nella embriogenesi; è molto importante sottolineare che tutte le modificazioni tissutali iperplastiche o ipertrofiche portano ad un differenziazione cellulare⁷.

Alcuni esempi pratici interessanti possono essere:

- L'IPERGLOBULINEMIA associata allo stimolo IPOSSICO.
- IPERPLASIA della cute, che si estrinseca come un callo, ed è data dalla proliferazione delle cellule degli strati lucido e corneo.
- IPERPLASIA DEL SISTEMA MICROSOMIALE EPATICO in particolare nell'alcolismo: il sistema microsomiale epatico è costituito di numerosi enzimi, una iperplasia istologica porta generalmente ad un incremento della dimensione del sistema di vescicole associato a tale complesso enzimatico e quindi l'incremento numerico degli enzimi in esse contenuti. Il sistema enzimatico più significativo a livello epatico è sicuramente quello del CITOCROMO p450:
 - tale sistema enzimatico incrementa in attività in relazione all'alcol assunto con la dieta e di farmaci; grazie ad esso incrementa la capacità del corpo di smaltire tali sostanze. A

⁴ Oggi sappiamo che la benzina verde è cancerogena per esempio: man mano che è stata introdotta in una nazione, sono aumentate le leucemie circa del 10%. Per limitare l'effetto cancerogeno della combustione di tale sostanza viene utilizzata la marmitta catalitica. Incrementano i rischi di produzione di agenti cancerogeni soprattutto se la macchina è ferma o se il motore è freddo.

⁵ l'etelio cilindrico ciliato delle vie respiratorie può, tramite metaplasia, divenire cubico, piatto o piatto pluristratificato.

⁶ I due processi di ipertrofia ed iperplasia procedono di pari passo, spesso un atleta presenta sia una struttura muscolare con un numero di cellule incrementato sia con cellule di dimensione maggiore.

⁷ un tipico esempio è lo sviluppo delle cellule del sangue dai loro precursori nel midollo osseo: avviene tipicamente nell'atleta e nell'adattamento all'alta montagna.

dimostrazione di tale fatto ricordiamo che se ad un alcolista viene somministrato un farmaco, questo viene smaltito ad una velocità molto superiore al normale creando a volte seri problemi di posologia. Allo stesso modo gli anticoagulanti sono smaltiti nel fegato dalla citocromo p450. Nel caso di utilizzo contemporaneo di alcool e di sostanze farmaceutiche si viene a creare un fenomeno di competizione tra l'alcol assunto e il farmaco che devono essere smaltiti; è necessario quindi gestire LA POSOLOGIA DELL'ALCOL che deve essere il più possibile regolare.

La attivazione dei PRECANCEROGENI in CANCEROGENI: la maggior parte delle sostanze non sono cancerogene di per se stesse, ma lo diventano a seguito della METABOLIZZAZIONE DA PARTE DEL NOSTRO ORGANISMO. Alcuni fumatori incalliti anziani non muoiono o non hanno problemi di natura respiratoria in quanto hanno un sistema microsomiale p450 funzionante in maniera inferiore rispetto alla norma e per questo le sostanze precancerogene non vengono elaborate e sono semplicemente smaltite dai reni o da altri sistemi. La predisposizione alla attività di tale complesso enzimatico è chiaramente associata a fattori di natura GENETICA, ma risulta molto spesso stimolabile: un fumatore bevitore da un lato assume sostanze di natura precancerogena, dall'altro assume composti che stimolano la attività della citocromo p450 incrementando quindi notevolmente le probabilità di contrarre una patologia neoplastica. Le Xantine, come la caffeina e la teofillina, presentano azione inibitoria rispetto alla attività della citocromo p450.

LE BASI GENETICHE DELLA VARIABILITÀ INDIVIDUALE si fondano su alcuni concetti fondamentali:

- il POLIMORFISMO GENETICO determinato dai loci polimorfici è alla base delle diversità individuali, in particolare tale fattore è garantito dalla VARIETÀ DI ALLELI PRESENTI NEL POOL GENETICO DI UNA POPOLAZIONE PER UNO STESSO CARATTERE. Per dare un'idea di quale sia l'importanza di questa variabilità possiamo ricordare che il 16% degli alleli presentano fenomeni di ETEROZIGOTI e si comportano come CODOMINANTI. Un tipico esempio è l'MHC: IL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ che ci distingue come individui da tutti gli altri e ci consente di rigettare quanto differente da noi⁸.
- L'EREDITÀ POLIGENICA prevede che un dato carattere sia determinato da TANTI GENI e quindi da diversi loci.
- LA PENETRANZA: la penetranza di un gene per un dato carattere è data dall'effetto fenotipico dello stesso, corrisponde cioè alla frequenza di un carattere tra gli individui che presentino un dato genotipo e dipende strettamente da quanto altri geni influiscono sulla espressione di quel carattere e con quale peso⁹.
- L'ESPRESSIVITÀ di un gene è la forza con cui si manifesta il carattere; questo vale soprattutto per le patologie genetiche dove il carattere della mutazione può generare una grande varietà di fenotipi:
 - LA SINDROME DI DOWN.
 - LA FIBROSI CISTICA.

Tutti questi fattori influiscono in modo molto forte su agenti eziologici SOMATICI E BIOCHIMICI in particolare rispetto alla PREDISPOSIZIONE A CONTRARRE DATI TIPI DI MALATTIE.

LA PATOGENESI MULTIFATTORIALE:

⁸ unicamente i gemelli monozigoti presentano il medesimo MHC.

⁹ il gene della crescita ha una penetranza molto elevata, ma è fortemente influenzato da diversi fattori. L'aspetto del volto, il colore dei capelli, sono tutti caratteri che dipendono da numerosi e diversi geni.

si tratta di quella teoria secondo cui la patogenesi dipende dalla interazione tra fattori genetici e fattori ambientali.

[tipici esempi sono:

- l'incremento della pressione arteriosa che non dipende solo dall'ambiente o solo dalla predisposizione genetica.
- l'aterosclerosi.
- il diabete.
- i tumori.

per queste malattie è difficile determinare se la causa principale sia ambientale o sia genetica.

L'EREDITABILITÀ:

si tratta del rischio di ricorrenza di un dato carattere nei consanguinei¹⁰. Tale concetto vale per CARATTERI AD EREDITÀ MULTIFATTORIALE¹¹ e non per caratteri chiaramente linked o mendeliani per cui si utilizza invece un modello di tipo matematico. Se una malattia ha una ereditabilità del 100% e ha una incidenza di 1/2000, un figlio nato su 20 sarà affetto da quella malattia (2000/100).

Naturalmente come si accennava in precedenza esistono malattie che presentano modelli di trasmissione differenti:

MALATTIE A TRASMISSIONE RECESSIVA SEMPLICE come:

- la fibrosi cistica.
- il retinoblastoma.
- l'emofilia.
- l'albinismo.

MALATTIE A TRASMISSIONE DOMINANTE SEMPLICE:

- anemie con cellule a bersaglio (talassemie).

LA PREDISPOSIZIONE ALLA MALATTIA:

si tratta di un concetto che si riferisce ad UN DATO SOGGETTO rispetto ad una DATA MALATTIA e che tiene conto di entrambe le componenti AMBIENTALE E GENETICA:

- LA COMPONENTE GENETICA che si esprime in senso fenotipico.
- LA COMPONENTE AMBIENTALE si esprime attraverso diversi fattori tra cui i più significativi sono:
 - condizioni di nutrizione.
 - frequentazione di ambienti chiusi.
 - igiene.
 - profilassi.

soprattutto in associazione ad INFEZIONI.

un caso particolare, quasi estremo, è sicuramente la FAMILIARITÀ: oltre ai fattori genetici in comune, sono infatti presenti fattori ambientali estremamente simili come:

- abitudini alimentari.
- abitudini igieniche.
- ambiente climatico.

Tale fattore è così importante che nella cartella clinica è presente una sezione dedicata alla ANAMNESI FAMILIARE.

¹⁰ si tratta di un fattore valutato sulla base della incidenza tra fratelli con quella nella popolazione generale in percentuale.

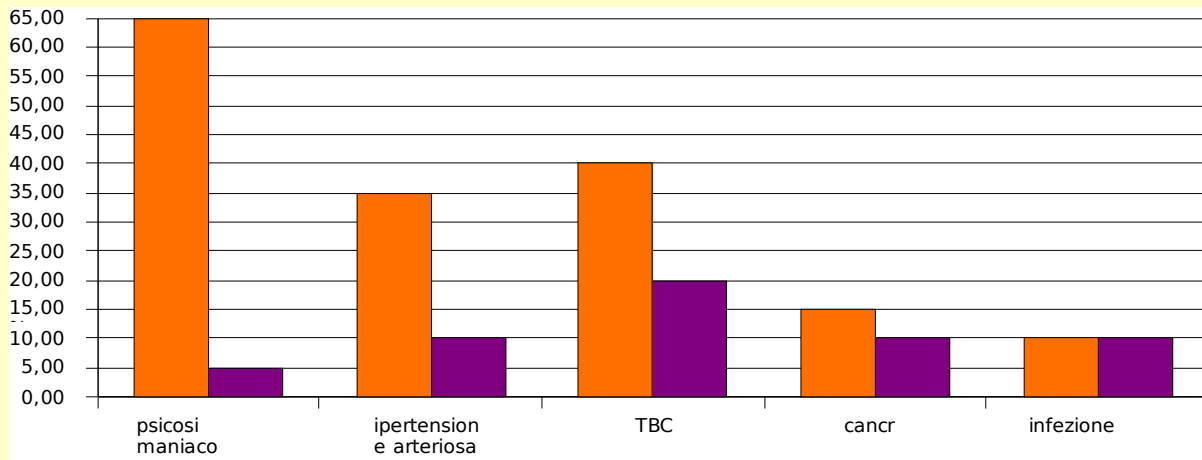
¹¹ esempi tipici sono:

- epilessia = 50%.
- labbro leporino = 70%.
- schizofrenia e sclerosi multipla = 100%.

LA CONCORDANZA TRA GEMELLI OMOZIGOTI ED ETEROZIGOTI:

si tratta di un metodo molto utilizzato per valutare quanto influiscano fattori genetici ed ambientali nella ereditarietà di un carattere.

ALCUNI ESEMPI:



- psicosi maniaco depressiva: patologia caratterizzata da periodi oscillanti di depressione e ossessione e di forme maniacali aggressive. Dal grafico emerge il fatto che È MOLTO FORTE IL FATTORE EREDITARIO BIOCHIMICO¹², ma che permane un fattore AMBIENTALE che contribuisce circa per il 55%; in ogni caso si tratta prevalentemente, almeno per questa patologia, di fattori educativi.
- ipertensione arteriosa: anche in questo caso abbiamo una notevole componente ereditaria che contribuisce circa per il 38%, ma molto più consistente è la componente AMBIENTALE.
- Anche la tubercolosi presenta una forte componente ereditaria.
- Anche le probabilità di contrarre una patologia neoplastica sono fortemente influenzate a livello ereditario, ma in maniera decisamente inferiore a quanto non lo sia al TUBERCOLOSI.
- morte per infezione acuta, si tratta in questo caso di un campione di controllo, non presenta sostanzialmente fattori di natura ereditaria.

FATTORI DETERMINANTI LA PREDISPOSIZIONE ALLA TUBERCOLOSI:

Per questo tipo di patologia possiamo considerare:

- fattori genetici relativi al sistema immunitario.
- fattori ambientali legati alla immigrazione della tubercolosi da paesi dove questa malattia è ancora pandemica.
- la vaccinazione.
- cure specifiche.
- condizioni di nutrizione che possono determinare l'insorgenza o meno della malattia.
- infezioni virali: si tratta di infezioni magari di poco conto che però predispongono l'individuo a IPERINFEZIONI: le virosi in particolare determinano una diminuzione di GRANULOCITI NEUTROFILI che ci difendono da patogeni di tipo BATTERICO¹³. Tra queste malattie ricordiamo sicuramente
 - malattie dell'infanzia.
 - mononucleosi.
 - AIDS.
- antiblastici: sono farmaci che distruggono le cellule in attiva proliferazione e di

¹² negli anni 70 questi pazienti erano molto pericolosi e tenuti nei manicomi, ora si utilizzano gli psicofarmaci.

¹³ Si facevano un tempo controlli anamnestici relativi a malattie virali che predispongono a infezioni di natura batterica.

conseguenza INCREMENTANO IL RISCHIO DI INFEZIONE: il corpo infatti reagisce alle infezioni stimolando la proliferazione dei globuli bianchi, azione resa impossibile proprio dagli antitumorali. Questo è tanto vero che:

- il 90% dei pazienti affetti da tumore muore per BRONCOPOLMONITE in quanto l'incremento del dosaggio di antitumorali porta ad un netto calo della risposta immunitaria¹⁴.
- gli antitumorali possono essere utilizzati come farmaci immunosoppressori nei TRAPIANTI.
- nelle malattie autoimmuni si possono utilizzare per limitare la risposta autoimmune.

un tipico antitumorale che colpisce i LINFOCITI È IL CORTISONE, ma agisce come antitumorale unicamente ad alte dosi e per questo viene utilizzato nella terapia di date forme di leucemia associate a LINFOCITI.

¹⁴ il dosaggio dei farmaci antitumorali viene fatto generalmente valutando il livello di LEUCOCITI NEL SANGUE.

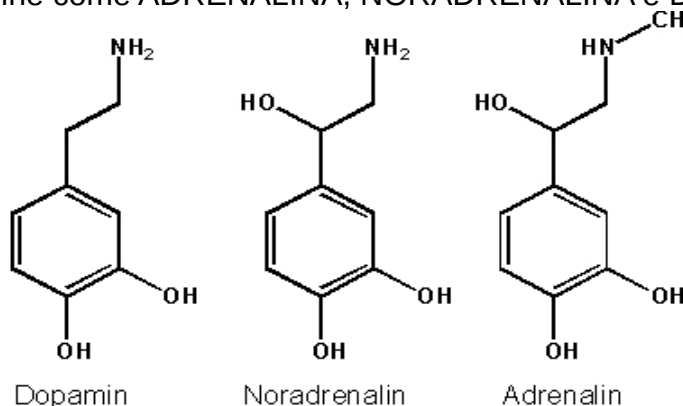
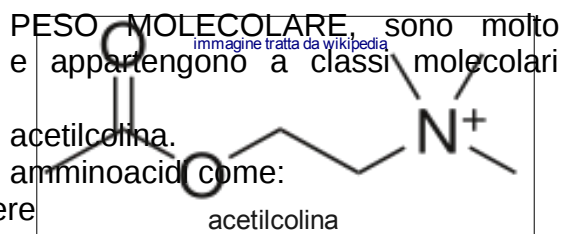
MEDIATORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E LORO DISFUNZIONI

Come accennato in precedenza alla base di fenomeni come PSICOSI e NEVROSI sono presenti fenomeni di FAMILIARITÀ piuttosto rilevanti legati a disfunzioni biochimiche molto significative; ad oggi esistono anche numerosi farmaci MOLECOLARI che sono in grado di MIGLIORARE LA SITUAZIONE DEL PAZIENTE. Attualmente definiamo NEVROSI e PSICOSI come un unico gruppo di patologie strettamente legate dal punto di vista molecolare e distinguibili unicamente per quanto riguarda la GRAVITÀ di tali alterazioni e la loro espressione fenotipica.

LA NEUOTRASMISSIONE:

I principali NEUROMEDIATORI tipicamente presenti a livello del nostro sistema nervoso sono classificabili in due grandi categorie:

- A BASSO peso molecolare, sono molto importanti e appartengono a classi molecolari differenti:
 -
 -
 - GLUTAMMATO e ASPARTATO a potere stimolante.
 - GABA e GLICINA a potere inibente il GABA è molto presente nel sistema nervoso centrale mentre LA GLICINA si trova soprattutto a livello del sistema nervoso periferico.
 - Catecolamine come ADRENALINA, NORADRENALINA e DOPAMINA.



- AD ALTO PESO MOLECOLARE: si tratta di un complesso di più di 100 peptidi composti da 3 a 30 amminoacidi; ricordiamo in particolare:
 - encefaline.
 - peptide p.
 - neuropeptide y.

Tali mediatori vengono chiaramente rilasciati al termine dell'assone neuronale delle SINAPSI CHIMICHE.

Oggi si utilizza molto spesso il termine NEUROMEDIATORE in quanto una stessa molecola, a seconda del recettore che intercetta, può comportarsi come:

- NEUROMODULATORE: cioè un composto che legandosi ad un recettore va ad attivare una PATHWAY che attraverso un secondo messaggero apre un canale

ionico, e si parla in questo caso di recettori METABOTROPICI.

- NEUROTRASMETTITORE: cioè un composto la cui azione molecolare è diretta, non appena avviene il legame si apre il canale ionico e gli IONI fluiscono attraverso di esso; si parla di recettori IONOTROPICI.

LA PROPAGAZIONE DELL'IMPULSO NERVOSO LUNGO L'ASSONE avviene per la propagazione di UN'ONDA DI DEPOLARIZZAZIONE scatenata dall'arrivo di un impulso da un dendrite, in linea generale:

- a riposo abbiamo un potenziale di membrana di -70mV.
- all'arrivo dello stimolo si aprono dei canali sodio che portano il potenziale di membrana oltre lo zero, anche a +50mV in taluni casi.
- parte un'onda di depolarizzazione.
- si aprono dei canali al potassio e la fuoriuscita di cariche positive porta ad una IPERPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA.
- il potenziale torna al suo livello normale e IL NEURONE DIVIENE NUOVAMENTE ECCITABILE.

L'IMPULSO arriva al bottone presinaptico e DETERMINA L'APERTURA DI CANALI AL CALCIO VOLTAGGIO DIPENDENTI; si instaura quindi un fenomeno di questo tipo:

- entra il calcio nella sinapsi.
- il calcio si associa alle vescicole di neurotrasmettitori.
- si mobilizzano le vescicole.
- le vescicole vengono ESOCITATE a livello dello spazio intersinaptico.

si tratta di un processo di CODIFICAZIONE che trasforma uno stimolo elettrico in uno stimolo chimico che viene TRASMESSO al neurone successivo che può riceverlo con un recettore di natura IONOTROPICA o un recettore di natura METABOTROPICA.

IL NEUROTRASMETTITORE deve essere comunque ELIMINATO onde limitare la sua azione stimolatoria; questo può quindi:

1. essere degradato da enzimi appositi.
2. essere ricaptato a livello della membrana presinaptica.
3. diffondere dalla fessura intersinaptica ed essere ricaptato dalle cellule della glia.
4. possono associarsi A RECETTORI PRESENTI SUL NEURONE SECERNENTE: si tratta di AUTORECETTORI che possono essere:
 1. IONOTROPICI che stimolano un ulteriore rilascio di trasmettitori.
 2. METABOTROPICI che inibiscono il rilascio di ulteriore neuromediatore.

su questi meccanismi di RICAPTAZIONE si gioca spesso l'azione di farmaci molto importanti.

I RECETTORI POSTSINAPTICI e IL POTENZIALE POSTSINAPTICO:

Come visto in precedenza i recettori postsinaptici possono essere di natura ioni o metabolica dove:

- i recettori METABOTROPICI possono essere associati a diverse tipologie di proteine G.
- i recettori IONOTROPICI possono essere, una volta attivati, permeabili a diversi tipi di ioni.

IL POTENZIALE POST SINAPTICO altro non è se non la ritraduzione dell'impulso chimico in uno stimolo di natura elettrica. A seconda delle cariche che mobilita questo impulso può essere:

- STIMOLATORIO se porta ad:
 - ingresso di ioni positivi.

- uscita di ioni negativi.
Presentando quindi azione **DEPOLARIZZANTE** la membrana del neurone.
- **INIBITORIO** se porta ad:
 - uscita di ioni positivi.
 - ingresso di ioni negativi.

Presentando azione **IPERPOLARIZZANTE** sulla membrana del neurone.

a livello della **MEMBRANA POSTSINAPTICA** SI ASSISTE AD UNA **SOMMAZIONE** SIA **TEMPORALE** CHE **SPAZIALE** degli **IMPULSI**: se tale sommazione genera un incremento del potenziale che arrivi a -30mV, si propaga il potenziale di azione.

A diversi tipi di neuromediatori corrispondono, come visto in precedenza, diversi tipi di recettori e quindi **DIFFERENTI FUNZIONI**.

LA ACETILCOLINA:

si tratta di un composto che si comporta, a seconda del recettore che trova, sia da **NEUROMEDIATORE** sia da **NEUROMODULATORE**; a livello molecolare ricordiamo che:

- **IL RILASCIO DEL NEUROMEDIATORE** avviene normalmente a seguito dell'arrivo dello stimolo elettrico assonico che porta ad ingresso di calcio nella sinapsi.
- **LA RICEZIONE DELLO STIMOLO** può avvenire in modo differente a seconda che il recettore sia:
 - **METABOTROPICO MUSCARINICO**.
 - **IONOTROPICO NICOTINICO**.
- **LA ACETILCOLINA** può quindi essere ricaptata **IN FORMA DI COLINA** per la azione della **ACETILCOLINESTERASI**.

PATOLOGIE ASSOCIATE:

MIASTENIA GRAVIS:

si tratta di un patologia autoimmune per cui viene prodotto un anticorpo contro le sinapsi neuromuscolari in particolare contro **RECETTORI NICOTINICI** della membrana postsinaptica. Complessivamente si assiste ad un quadro patologico di questo tipo:

- debolezza muscolare.
- calo del reclutamento muscolare.

FARMACO UTILE contro questo tipo di patologia è la **PIRIDOSTIGMINA**, generalmente utilizzata in forma di mestinon, CHE **INIBISCE LA ACETILCOLINESTERASI** e determina un prolungamento del tempo di permanenza della acetilcolina nello spazio intersinaptico supplendo almeno parzialmente alla assenza di recettori.

ALZHEIMER:

I recettori **MUSCARINICI** per la **ACETILCOLINA** si trovano soprattutto a livello del sistema nervoso centrale¹. In linea generale delle 5 forme esistenti in natura:

- le forma a numero dispari, quindi **M1 M3 e M5** presentano azione **ECCITATORIA**.
- Le forme a numero pari, **M2 e M4**, presentano azione **INIBITORIA**.

Nell'alzheimer si assiste alla morte dei neuroni a secrezione colinergica, in particolare:

- nella **BANDERELLA DI BROCA**.
- Nei **NUCLEI SETTALI**.
- Nel **NUCLEO DI MEYNART**.

Una tipica terapia coinvolge **INIBITORI DELLA ACETILCOLINESTERASI**, in particolare distinguiamo:

- inibitori **IRREVERSIBILI** della acetilcolinesterasi utilizzati soprattutto nei gas nevini.

¹ Fa eccezione il recettore **M2** che si trova a livello cardiaco.

- Inibitori REVERSIBILI della acetilcolinesterasi utilizzati a livello clinico per il trattamento di patologie quali:
 - miastenia gravis.
 - Alzheimer.
 - Demenza con corpi di Lewi: si tratta di una forma di demenza senile molto comune, seconda solo all'Alzheimer. Si caratterizza per la presenza di aggregati di sinucleina e ubiquitina a livello del soma neuronale.

Alcuni farmaci utilizzati sono DONEPEZIL e GALANTAMINE.

TOSSINE BOTULINICA E TETANICA:

Il meccanismo di azione di queste due tossine è analogo: si tratta di proteasi che vanno a degradare proteine essenziali per la secrezione vescicolare a livello della membrana presinaptica.

- LA TOSSINA BOTULINICA: agisce direttamente sulla placca neuromuscolare, in particolare fa sì che LE VESICOLE CHE SI COLLOCANO SULLA MEMBRANA PRESINAPTICA NON SIANO ESCRETE, CAUSANDO PARALISI FLACCIDA della muscolatura. Il clostridium botulinum è un batterio anaerobio che produce questa tossina e vive soprattutto nei CIBI AVARIATI:
 - il miele è particolarmente fertile per questi batteri in quanto la elevata quantità di ZUCCHERI favorisce la glicolisi.
 - nelle carni o in generale IN AMBIENTI NON ACIDI dove la conservazione non sia stata fatta in modo corretto.
- LA TOSSINA TETANICA inibisce il rilascio della GLICINA e del GABA, tale tossina viene prodotta dal CLOSTRIDIUM TETANI, batterio anaerobio, direttamente in CIRCOLO. La tossina tetanica agisce in modo da generare una PARALISI SPASTICA non flaccida della muscolatura:
 - in condizioni normali i neuroni INIBITORI GLICINERGICI esercitano la loro azione su MOTONEURONI di muscoli ANTAGONISTI di modo da regolare la funzionalità del movimento.
 - la TOSSINA TETANICA blocca le sinapsi GLICINERGICHE e porta ad una IPERATTIVITÀ MUSCOLARE per cui muscoli antagonisti risultano attivi simultaneamente rendendo IMPOSSIBILE il movimento.

A seguito di una infezione da tetano, la posa del malato sarà differente sulla base della STIMOLAZIONE e della FORZA DEL MUSCOLO che si contrae.

IL GABA:

il GABA è un neurotrasmettitore essenziale per il controllo del sistema LIMBICO e il controllo dell'ansia. alcuni centri particolarmente coinvolti in tali fenomeni sono:

- SISTEMA LIMBICO che come sappiamo è strettamente associato al sistema di controllo delle emozioni in particolare grazie ad una intensa interrelazione con la corteccia cerebrale.
- FORMAZIONE RETICOLARE: in tale, soprattutto a livello del LOCUS CERULEUS, si colloca la principale fonte noradrenergica del sistema nervoso centrale.

La fonte principale di NORADRENALINA encefalica è, come accennato, il LOCUS CERULEUS che proietta a differenti aree coinvolte nella modulazione della sfera emozionale e processi affettivi IL GABA SVOLGE UNA AZIONE FONDAMENTALE NEL CONTROLLO DELLA NEUROTRASMISSIONE NORADRENERGICA DI TALE NUCLEO. Questo è tanto vero che:

- nelle persone ansiose abbiamo un iperattività di neuroni NORADRENERGICI DEL

LOCUS CERULEUS.

- lo stress acuto stimola la produzione di NORADRENALINA.
- agonisti GABAERGICI potenziano le sinapsi GABAERGICHE che sono INIBITORIE RISPETTO ALLA PRODUZIONE E RILASCIO DI NORADRENALINA.

IL TRATTAMENTO DELL'ANSIA E I RECETTORI GABAERGICI:

LA TRASMISSIONE GABAERGICA estrinseca la sua azione su due tipi di recettori differenti, in particolare:

- GABA-A:
 - postinattivo.
 - inibitorio: rende la membrana postsinaptica maggiormente permeabile al CLORO.

Si utilizzano nella pratica clinica numerosi farmaci potenzianti questo tipo di sinapsi:

- BENZODIAZEPINE che potenziano l'effetto del GABA: tali farmaci agiscono sul recettore inibitorio incrementando incrementandone la affinità per il GABA; complessivamente questi composti svolgono una funzione di MODULAZIONE ALLOSTERICA per cui il sito di legame DIVIENE PIÙ EVIDENTE. Sono in assoluto i farmaci più utilizzati contro l'ansia, infatti:
 - Si tratta di farmaci abbastanza malleabili rispetto a quelle che possono essere altre terapie in corso.
 - non richiedono un controllo posologico strettissimo.
 - Si possono assumere anche a dosi fino a 10 volte superiori.

Si utilizzano soprattutto nella TERAPIA DELL'ANSIA A BREVE TERMINE, sono farmaci che danno assuefazione e di conseguenza a distanza di qualche mese è necessario incrementarne le dosi.

si tratta di farmaci utilizzati in generale per:

- ANTIANSIA in quanto stimolano la secrezione GABAERGICA e quindi fanno calare la attività noradrenergica complessiva.
- SEDAZIONE, IPNOINDUZIONE in particolare stimolano date zone della corteccia.
- PREANESTESIA in particolare prima della anestesia generale.
- COADIUVANTI AD ANTIEPILETTICI per esempio in quanto la loro azione inibitoria è molto utile.

forme farmaceutiche molto utilizzate sono:

- ALPRAZOLAM: caratterizzato da smaltimento rapido e utilizzato soprattutto per problemi legati ad ANSIA e AGORAFOBIA.
- DIAZEPAM: ha una azione maggiormente prolungata, porta a miorilassamento generale e abbassa le convulsioni, si utilizza nella preanestesia².

il FLUMAZINL È UN antagonista competitivo delle benzodiazepine, in particolare si utilizza:

- nella OVERDOSE DA BENZODIAZEPINE.
- nel trattamento delle intossicazioni da alcohol con poco successo.
- Come antagonista dell'effetto ipnotico sedativo delle BENZODIAZEPINE.

- BARBITURICI, ANTIEPILETTICI E NEUROSTEROIDI SONO AGONISTI DIRETTI DEL GABA; i BARBITURICI in particolare sono molecole MOLTO PIÙ

2 Questo tipo di farmaco viene utilizzato soprattutto dai CECCHINI per migliorare le prestazioni di tiro: abbassa la frequenza cardiaca e consente una netta diminuzione delle contrazioni muscolari.

POTENTI DELLE BENZODIAZEPINE: aprono i canali al cloro ANCHE IN ASSENZA DELLO STIMOLO. In caso di sovradosaggio di questo tipo di farmaci il paziente va in arresto respiratorio. Ricordiamo in particolare:

- **FENOBARBITALE O FENOBARBITAL:** si tratta di un farmaco poco utilizzato e soprattutto rispetto alla EPILESSIA. Ad alte dosi può dare problemi di blocco respiratorio.
- **SECOBARBITAL.**
- **AMOBARBITAL.**

○ anche L'ETANOLO AGISCE SU QUESTE SINAPSI:

- a BASSE DOSI inibisce l'apertura del canale e quindi blocca la sua azione inibitoria sul sistema limbico.
- ad ALTE DOSI ha un effetto deprimente e stimola l'apertura del canale al cloro inibendo il sistema limbico.

la combinazione di BENZODIAZEPINE e ALCOOL AD ALTE DOSI può divenire LETALE in quanto si traduce in una ECCESSIVA STIMOLAZIONE DEL SISTEMA GABA ERGICO e quindi IN UN ARRESTO RESPIRATORIO.

Il recettore GABA-A è sicuramente il più rappresentato a livello del sistema nervoso.

- **GABA-B:** si distinguono due tipi di recettori GABA-B:
 - **IONOTROPICO POSTINAPTICO** inibitorio ad azione IPERPOLARIZZANTE, apre i canali al potassio.
 - **METABOTROPICO PRESINAPTICO:** attiva una via ACCOPPIATA A G PROTEIN che ATTIVA UN CANALE AL CALCIO che agisce come secondo messaggero ad azione INIBITORIA rispetto al neurone presinaptico.

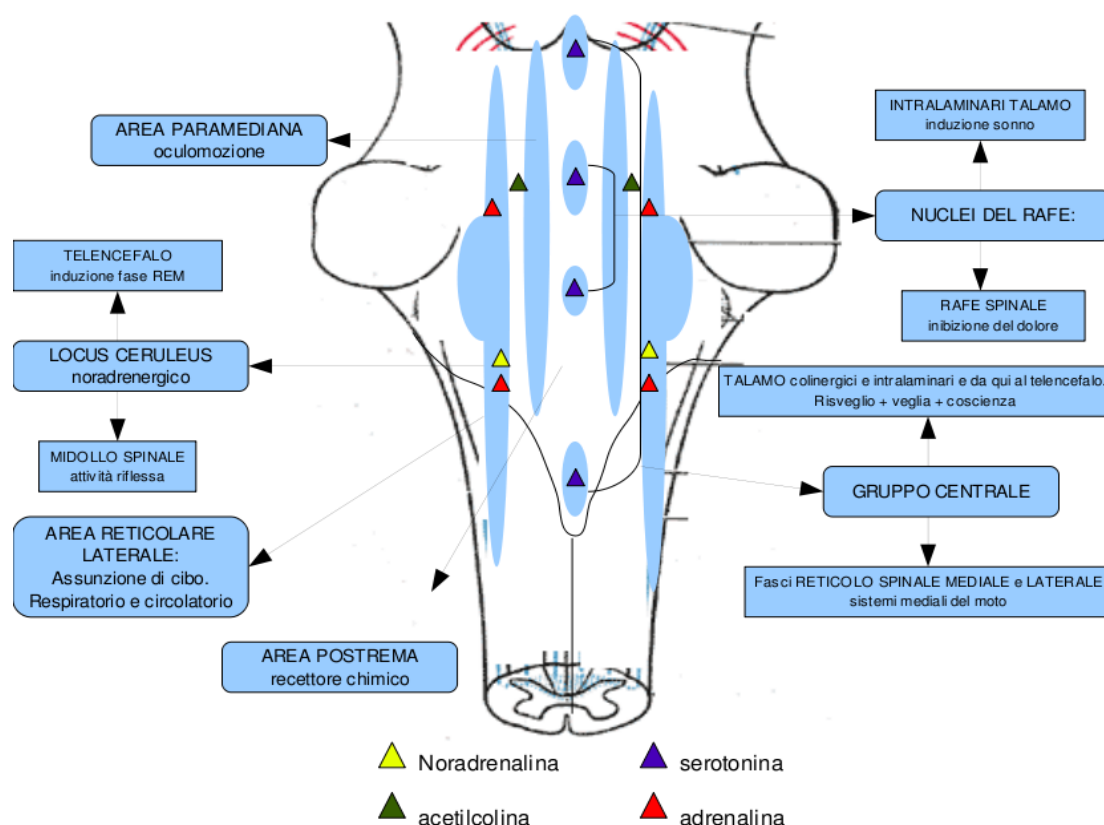
LE CATECOLAMINE:

la produzione di queste molecola parte dalla fenilalanina e passa per TIROSINA E DOPA fino ad arrivare a:

- dopamina.
- noradrenalina.
- Adrenalina.

DOVE IL TRASMETTITORE TIPICO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE È LA NORADRENALINA.

SCHEMA GENERALE DELLA FORMAZIONE RETICOLARE E COLLOCAZIONE DEL LOCUS CERULEUS:



I neuroni che producono noradrenalina si collocano, come accennato in precedenza, NEL LOCUS CERULEUS e presentano una serie di proiezioni diffuse verso:

- corteccia.
- ippocampo.
- cervelletto.

si parla di aerosol neuronale per intendere la estrema diffusione che questo tipo di neurotrasmettitore presenta in tutto il sistema nervoso.

Le principali funzioni di questo tipo di molecola sono relative a:

1. stato di allerta.
2. umore.
3. pressione del sangue³.

Complessivamente a livello funzionale possiamo ricordare che:

- UN ECCESSO DI NORADRENALINA è strettamente associato all'ANSIA e alla iperstimolazione del sistema LIMBICO.
- UN DIFETTO DI NORADRENALINA è strettamente associato a DEPRESSIONE ed INIBIZIONE DEL SISTEMA LIMBICO.

A livello del sistema nervoso in generale la noradrenalina svolge funzioni fondamentali, ma agisce sempre in associazione ad altri fattori con cui è in equilibrio come per esempio IL GABA.

LA SINDROME MANIACO DEPRESSIVA:

- 3 Soprattutto IN CASO DI CRISI IPOTENSIVA si utilizzano farmaci a base di noradrenalina; in sala operatoria, durante la anestesia, si può utilizzare la noradrenalina per mantenere i parametri vitali del paziente a livelli normali. Questi farmaci, chiaramente, non si possono utilizzare contro l'ipotensione vista la diffusa azione della noradrenalina e i problemi di assuefazione che verrebbero a crearsi.

nella depressione, così come nell'ansia, abbiamo una alterazione dei fenomeni di trasmissione neuronale. fondamentalmente tale patologia si giostra su due vie di neurotrasmissione:

- VIE NORADRENERGICHE associate al LOCUS CERULEUS che stimolano la agitazione.
- VIE SEROTONINERGICHE associate a diversi fattori.

NEL RAPPORTO TRA QUESTE DUE VIE si GIOCA IL CONTROLLO DI DATI STIMOLI; nella DEPRESSIONE CLASSICA:

- si riconosce un deficit dei due sistemi noradrenergico e serotoninergico.
- si stimolano entrambi i sistemi tramite farmaci.

Tra i farmaci molto utilizzati ricordiamo:

- SSRI: inibitori selettivi del reuptake della serotonina.
- SNRI: inibitori di entrambi i reuptake serotoninergico e noradrenergico che potenziano quindi entrambi i sistemi.

La cura di questi pazienti con tali fattori ha UNA FUNZIONE TROFICA:

- la presenza di una certa quantità di neurotrasmettitori incrementa anche la CAPACITÀ DEL SISTEMA RICETTIVO tramite RECETTORI POSTSINAPTICI.
- La presenza di ATTIVITÀ NEURONALE stimola inoltre IL TROFISMO E LA ATTIVITÀ DEL NEURONE PRESINAPTICO tramite appositi neurorecettori.

GLI ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI O TCA possono essere utilizzati rispetto al trattamento della depressione, ma:

- hanno un effetto molto significativo sul sistema nervoso.
- hanno effetti collaterali fastidiosi rispetto a:
 - ritenzione idrica.
 - secchezza delle mucose soprattutto del cavo orale.si tende a non somministrarlo in caso di pazienti cardiopatici con cardiomiopatia dilatativa.

La loro azione è ANTIMUSCARINICA.

INaSSA (noradrenergic and specific serotoninergic antidepressants): sono farmaci che possono interagire direttamente con il recettore POSTSINAPTICO DEI SISTEMI NORADRENERGICO E SEROTONINERGICO, in particolare:

- inibisce IL RECETTORE ALFA 2 ADRENERGICO che si colloca sul neurone presinaptico e aumenta la secrezione di noradrenalina.
- Inibisce l'azione anche dei recettori serotoninergici di tipo 2 e 3.

MAO INIBITORI: inibitori delle monoamino ossidasi, questi farmaci agiscono direttamente sul sistema di smaltimento delle catecolamine incrementandone la disponibilità.

LA DOPAMINA:

Difetti di questo tipo di neurotrasmissione sono spesso associati a SCHIZOFRENIA, la dopamina presenta una struttura simile a quella della noradrenalina e un sistema di trasmissione identico, possiamo individuare cinque tipi di recettori classificabili in:

- D1 SIMILI che sono associati ad una trasmissione legata a Gproteins di tipo S.
- D2 SIMILI che sono associati ad una trasmissione legata a Gproteins di tipo I.

neuroni a trasmissione DOPAMINERGICA sono coinvolti principalmente in tre vie di trasmissione:

1. NIGRO/STRIATALE coinvolta nel controllo motorio e alterata nel PARKINSON.
2. MESOLIMBICO/MESOCORTICALE coinvolta nella sfera emotiva e nell'appagamento; iperstimolata in CASO DI ABUSO DI COCAINA E ALTRE

SOSTANZE.

3. TUBERO/INFUNDIBOLARE regola la attività e produzione di fattori di crescita.

LA VIA MESOLIMBICO/MESOCORTICALE E LA SCHIZOFRENIA:

Nell'individuo sano questa via è associata a FENOMENI DI APPAGAMENTO legati ad assunzione di cibo, attività sessuale e molto altro; risulta stimolata anche da numerose sostanze stupefacenti. Nell'individuo malato tale via è COINVOLTA MOLTO SPESSO IN FENOMENI DI SCHIZOFRENIA.

A livello di trattamento in particolare si utilizzano spesso antagonisti DOPAMINERGICI anti D2 soprattutto, come antipsicotici: sperimentalmente si è visto che con la somministrazione di farmaci di questo tipo il paziente migliorava nettamente le sue condizioni anche rispetto ad una eventuale DEPRESSIONE associata. A livello farmacologico si parla di:

- fenotiazine.
- butirrofenoni.

Questi farmaci si legano soprattutto, come accennato, a recettori D2 della dopamina. Ricordiamo la CLOROPROIMAZINA che è un antagonista diretto della dopamina e compete con essa per il recettore. Tuttavia questo tipo di trattamenti presenta DELLE GROSSE CONTROINDICAZIONI: con il tempo migliora la SCHIZOFRENIA vista la forte inibizione della via MESOLIMBICO STRIATALE, ma D'ALTRO CANTO SI È MOLTO PIÙ PREDISPOSTI AL PARKINSON in particolare rispetto alla inibizione DELLA VIA NIGRO/STRIATALE. Nel maschio inoltre un effetto collaterale può essere la GINECOMASTIA associata alla iperattività dei fattori di crescita.

LA VIA NIGRO/STRIATALE E IL PARKINSON:

Il morbo di parkinson è strettamente associato alla via di trasmissione nigrostriatale che, come sappiamo, è strettamente legata al controllo del MOTO; in particolare il paziente:

- inizialmente ha problemi di coordinazione e presenta forti tremori, soprattutto a riposo.
- con il tempo la patologia degenera a demenza.

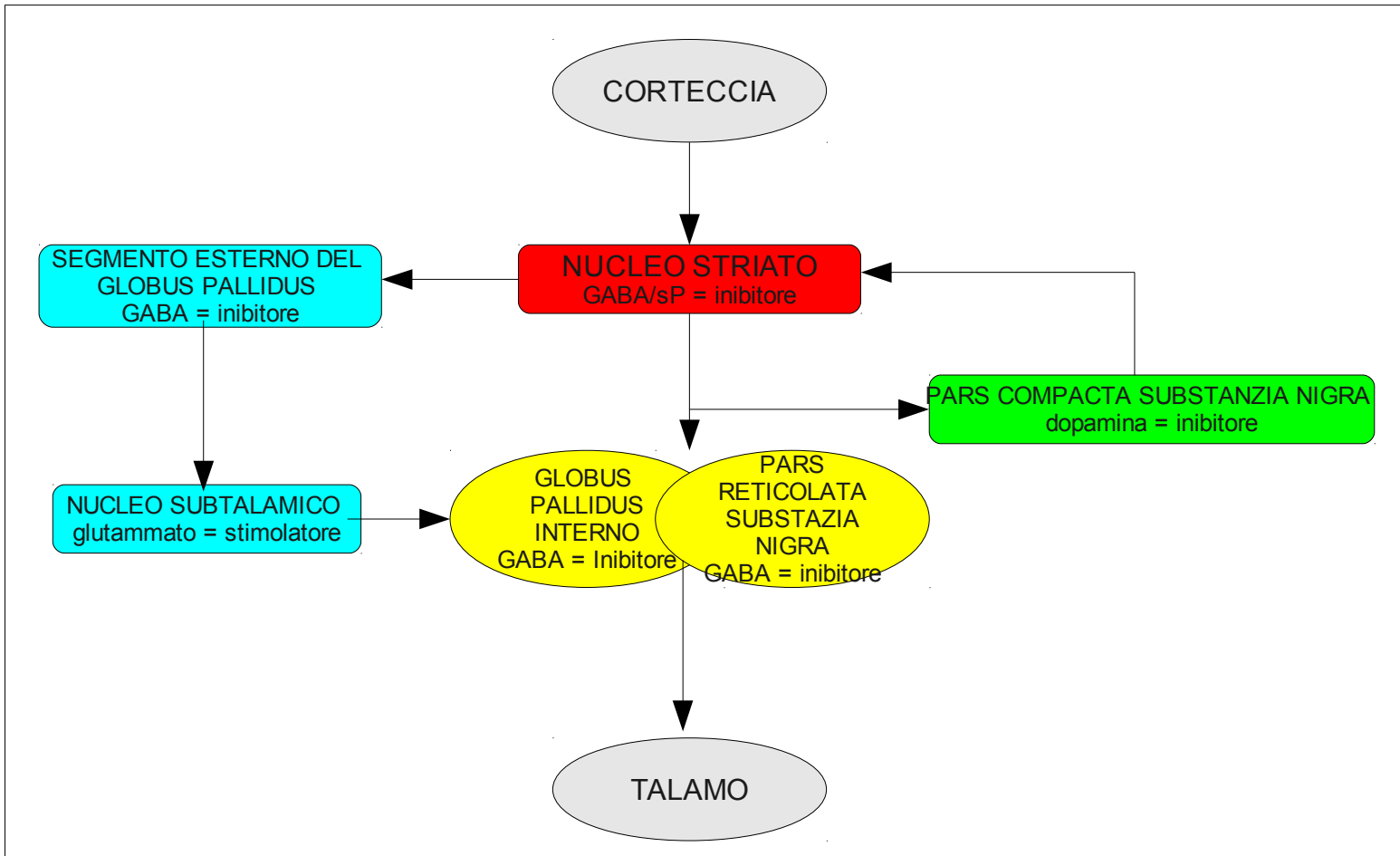
Non sappiamo quale sia la causa prima di questo tipo di problema, ma certamente, come si accennava in precedenza, la causa iatrogena legata alla somministrazione di farmaci antidepressivi può essere molto significativa⁴.

In una situazione normale la DOPAMINA viene secreta dalla sostanza nigra compacta:

4 L'MPTP viene utilizzata soprattutto in laboratorio per trasformare i topi in topi PARKINSONIANI

- a seguito di una stimolazione da parte dello STRIATO che riceve una stimolazione diretta dalla corteccia cerebrale.
- Va ad INIBIRE lo striato stesso INIBENDO:
 - la secrezione di GABA da parte dello striato rispetto a
 - GLOBUS PALLIDUS INTERNO e SUBSTANZIA NIGRA RETICOLATA che presenta azione inibitoria rispetto al TALAMO e al MOVIMENTO.

LA DOPAMINA ha QUINDI il compito di inibire l'eccitazione talamica, IN CASO DI PARKINSON chiaramente questo tipo di controllo viene perso.



A livello terapeutico si utilizza la L-DOPA: si tratta di un mediatore intermedio della sintesi della dopamina, ha la capacità di OLTREPASSARE LA MEMBRANA EMATO-ENCEFALICA e:

- viene percepito dai neuroni presenti e in particolare stimola recettori D2 a livello postinaptico.
- viene percepito dai neuroni presinaptici in particolare tramite il recettore D1 dove ne stimola la sopravvivenza.

LA NOCICEZIONE:

Il sistema della NOCICEZIONE è un sistema che interessa in modo sostanzialmente ubiquitario tutto il nostro corpo nelle sue parti più esterne; in particolare risulta composto di:

- recettori.
- vie di conduzione centrali.
- centri di integrazione ed interpretazione.

a questo sistema si aggiunge una SERIE DI MECCANISMI CHE COMPRENDE VIE EFFERENTI ENDOGENE CAPACI DI CONTROLLARE IL DOLORE.

LA TERAPIA ANTALGICA:

A livello terapeutico distinguiamo:

- ANESTETICI LOCALI come la lidocaina.
- FANS come aspirina, novalgina e toradol.
- OPPIACEI e CANNABINOIDI¹ che agiscono su recettori CB2.
- LA ASSOCIAZIONE TRA DIVERSE TIPOLOGIE DI FARMACI, soprattutto per quanto riguarda il DOLORE CRONICO, deve essere amministrata in maniera ADEGUATA.
- APPROCCIO PSICOLOGICO: fondamentale soprattutto in certi tipi di meccanismi in quanto rende possibile attenuare il dolore SENZA L'UTILIZZO DI FARMACI.

IL PARACETAMOLO o PARA ACETO AMMINO FENOLO:

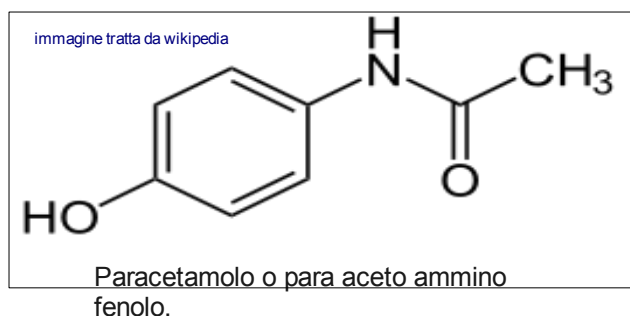
si tratta di un farmaco particolare rispetto alla azione che ha sull'organismo umano, ricordiamo infatti che:

- non fa parte della categoria dei FANS.
 - inibisce la COX-3, si tratta di una CICLOSSIGENASI:
 - presente UNICAMENTE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.
 - prodotta per SPLICING ALTERNATIVO dall'RNA codificante anche per la COX-1.
- produce composti a potere PIRETICO.
- stimola la via SEROTONINERGICA che parte dal sistema nervoso centrale e si porta al midollo dove controlla le afferenze dolorifiche.

questo farmaco è molto utile rispetto a pazienti:

- che presentando problemi di coagulazione e che non possono, quindi, utilizzare FANS vista la loro azione sulle piastrine.
- Non inibendo le COX 1 e 2 PUÒ ESSERE UTILIZZATO ANCHE IN PAZIENTI CHE HANNO PROBLEMI DI IPERSENSIBILITÀ GASTRICA.

Viene commercializzato con il nome di TACHIPIRINA o EFFERALGAN.



¹ Solo recentemente associati a questa funzione.

IL DOLORE LOCALIZZATO E GLI ANESTETICI LOCALI:

il dolore a livello locale è mediato da numerosi fattori prodotti per la maggior parte dalle MASTCELLULE, in particolare:

- BRADICHININA.
- SEROTONINA.
- PROSTAGLANDINE.
- POTASSIO.

Tali molecole sono alla base in realtà di tutti i fenomeni associati ad un trauma, quindi non solo al dolore.

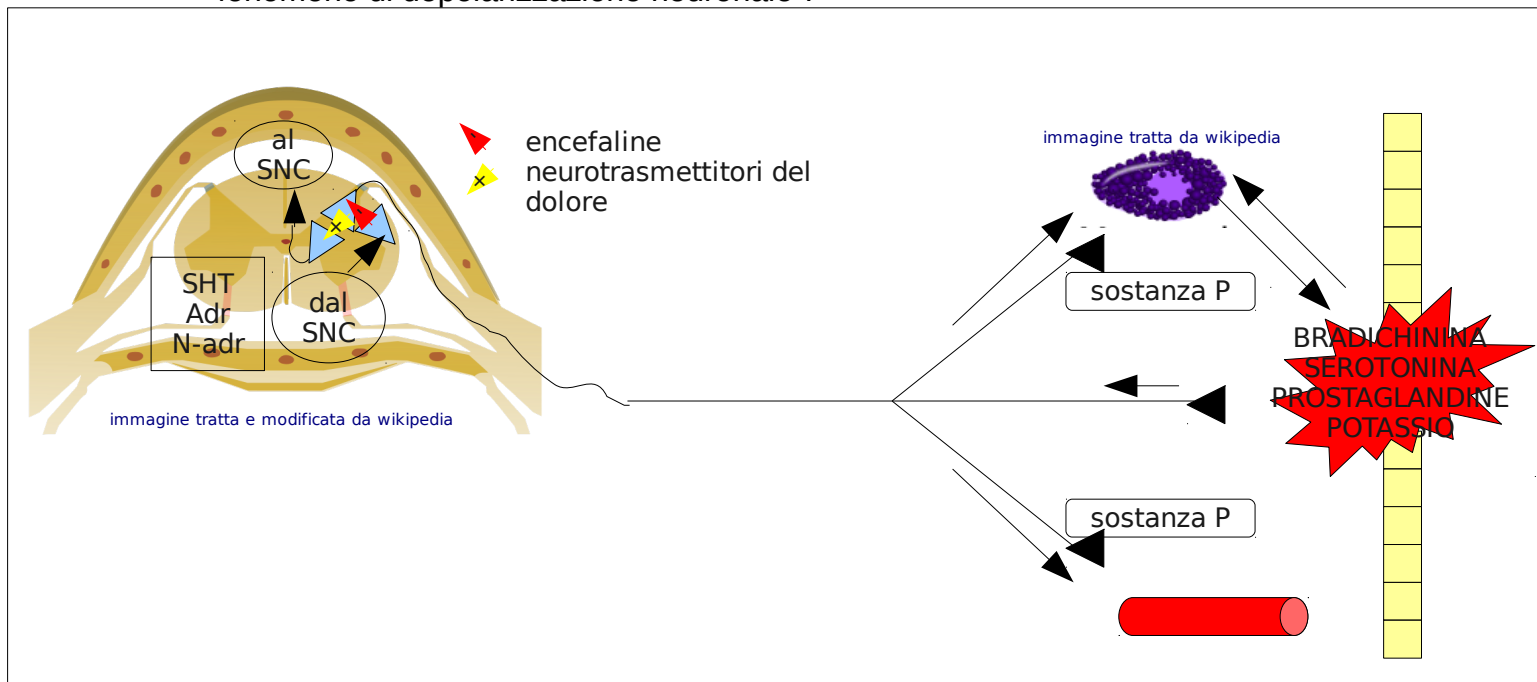
LE MASTCELLULE, responsabili principali della reazione in questione, possono essere stimulate in due modi:

1. dalla stimolazione esterna che si porta direttamente dopo l'impatto alla mastcellula.
2. dalla stimolazione interna efferente al sistema nervoso centrale, questo avviene:
 1. in associazione alla percezione del dolore.
 2. In associazione a fattori emotivi ed emozionali.

Per quanto riguarda la trasmissione nervosa si parla di PEPTIDI INFIAMMATORI.

I mediatori rilasciati in sede della lesione SONO PERCEPITI DA UN RECETTORE la cui attivazione stimola la percezione del dolore.

- I FANS agiscono a questo livello bloccando la produzione da parte delle MASTCELLULE e di altre cellule coinvolte DI PROSTAGLANDINE diminuendo il dolore.
- Anche il cortisone ha un effetto antinfiammatorio rispetto a processi infiammatori soprattutto locali.
- la LIDOCAINA, tipico antidolorifico locale, AGISCE SUI MECCANISMI DI TRASMISSIONE DELL'IMPULSO NERVOSO dalla terminazione nervosa verso il midollo: BLOCCA I CANALI SODIO la cui apertura è essenziale per garantire il fenomeno di depolarizzazione neuronale².



² anche la COCAINA presenta a livello locale IL MEDESIMO EFFETTO, soprattutto i cocainomani presentano fenomeni di perdita della sensibilità della mucosa nasale.

I RECETTORI PERIFERICI DEL DOLORE:

si tratta di recettori periferici associati a fibre di tipo:

- MIELINICO in particolare distinguiamo FIBRE A delta CHE PERCEPISCONO IL DOLORE PRIMARIO:
 - descrivibile come dolore acuto e pungente.
 - partecipano al riflesso di FUGA.
 - utilizzano come MEDIATORE l'ACIDO GLUTAMICO e a volte acido aspartico.
 - La trasmissione sfrutta recettori IONOTROPICI, quindi piuttosto rapidi.Fondamentalmente la VELOCITÀ della trasmissione nervosa del dolore consente di generare meccanismi protettivi essenziali.
- AMIELINICHE mediano il trasporto del DOLORE SECONDARIO:
 - descrivibile come un dolore TARDIVO e di LUNGA DURATA.
 - utilizzano come MEDIATORE LA SOSTANZA P.
 - presentano recettori METABOTROPICI quindi a trasmissione più lenta.

IL CONTROLLO DEL DOLORE E LA SUA INIBIZIONE:

la inibizione ENDOGENA DEL DOLORE trova la sua origine a livello DELLA CORTECCIA ENCEFALICA e GRAN PARTE DEI SUOI CENTRI A LIVELLO DEL TRONCO ENCEFALICO; i centri coinvolti in questi fenomeni infatti:

- sono sicuramente presenti a livello del PONTE nel tronco cerebrale.
- presentano terminazioni che si portano fino al livello del neurone ricettivo coinvolto nel fenomeno di percezione.

Una delle possibili terapie per il dolore cronico PREVEDE LA STIMOLAZIONE DI QUESTA VIA DISCENDENTE TRAMITE MICROELETTRODI in particolare A LIVELLO DEL PAG, grigio periacqueduttale che si colloca in prossimità della formazione reticolare, nel tronco encefalico.

I fenomeni associati al DOLORE si possono identificare a livello del Corno POSTERIORE DEL MIDOLLO SPINALE dove possiamo trovare diversi tipi di neuroni:

1. un neurone in arrivo dalla periferia che VEICOLA LO STIMOLO DOLORIFICO verso IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.
2. un neurone in partenza verso L'ENCEFALO che VEICOLA IL DOLORE VERSO I CENTRI SUPERIORI.
3. un interneurone INIBITORIO.

L'INTERNEURONE INIBITORIO ha la funzione di INIBIRE LA NORMALE SECREZIONE DA PARTE DEL NEURONE PRESINAPTICO, glutammatergico o sostanza P ergico, e quindi l'azione stimolatoria rispetto al neurone postsinaptico. La sinapsi che coinvolge l'interneurone è sensibile a:

- encefaline.
- oppiacei come la MORFINA la cui inoculazione porta ad un incremento della attività di questa via inibente.
- cannabinoidi.

Si tratta di una forma fondamentale di controllo centrale del dolore. L'INTERNEURONE È STIMOLATO DA MEDIATORI QUALI:

1. serotonina.
2. adrenalina.
3. noradrenalina.

questi neurotrasmettitori sono coinvolti soprattutto nelle reazioni di RABBIA o DI FUGA O COMBATTIMENTO per cui in tali situazioni abbiamo una NETTA INIBIZIONE DEL DOLORE.

IL PARACETAMOLO agisce in particolare rispetto alla PAG dove stimola LA VIA SEROTONINERGICA DISCENDETE inibitoria il dolore, non incrementa l'attività adrenergica e noradrenergica.

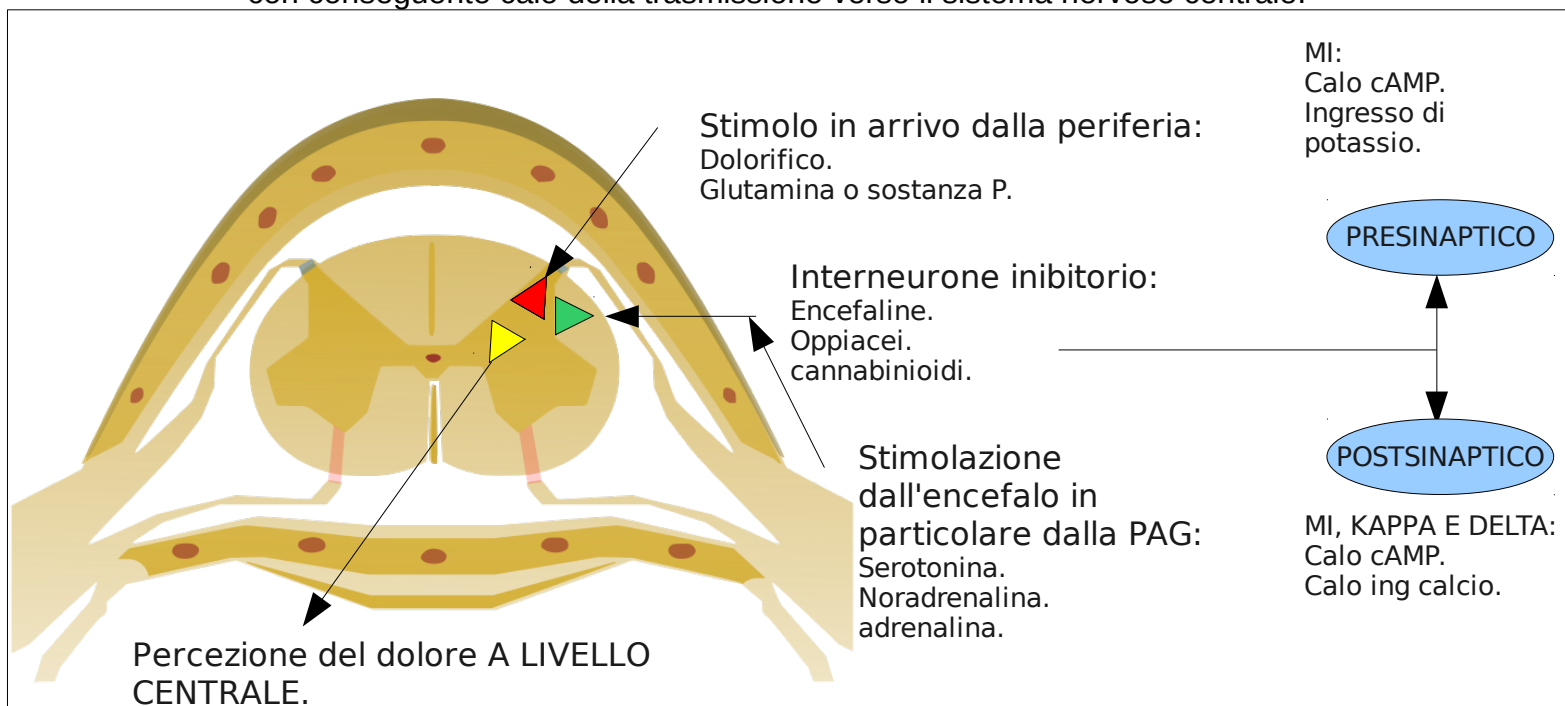
TRASMISSIONE CATECOLAMINERGICA:

Le catecolamine stimolano l'interneurone inibitorio che si porta a livello del midollo spinale, I FARMACI CHE ATTIVANO LA TRASMISSIONE NORADRENERGICA, come gli antidepressivi triciclici³, POTENZIANO L'EFFETTO ANTIDOLORIFICO DEGLI OPIACEI; tali farmaci possono avere quindi impiego bivalente: antidepressivo e antidolorifico.

I RECETTORI DEGLI OPIOIDI

i recettori di questo tipo di molecole fondamentali sono tre μ , κ e δ :

- SI COLLOCANO TUTTI SUL NEURONE PRESINAPTICO dove la attivazione di questo tipo di recettori riduce considerevolmente il RILASCIO DI NEUROTRASMETTITORI ECCITATORI COME GLUTAMMATO E SOSTANZA P. Si ha quindi:
 - calo del cAMP nel neurone postsinaptico.
 - calo dell'ingresso di calcio nella sinapsi del neurone del ganglio spinale che, come sappiamo, ha funzione attivatoria rispetto alla secrezione di neurotrasmettitori.con conseguente calo della attività secretiva.
- IL RECETTORE μ SI COLLOCA ANCHE NEL NEURONE POSTSINAPTICO dove porta ad un incremento della CONDUTTANZA AL POTASSIO determinando potenziali INIBITORI con conseguente diminuzione della scarica verso il SNC. A seguito di una stimolazione oppioide che interessi un neurone presinaptico a livello del recettore μ avremo:
 - calo del cAMP a livello del soma neuronale.
 - incremento dell'uscita di potassio con azione, chiaramente, iperpolarizzante.con conseguente calo della trasmissione verso il sistema nervoso centrale.



³ si tratta di farmaci che inibiscono il REUPTAKE del neurotrasmettitore E INCREMENTANO L'ATTIVITÀ DELLA SINAPSI.

I RECETTORI MI DEGLI OPIACEI PRESENTANO DIVERSE ISOFORME:

- mi1 si colloca a livello SOVRASPINALE e presenta azione:
 - UTILE NELLA ANALGESIA.
 - legata alla miosi.
 - da sensazione di BENESSERE ed anche EUFORIA.
- mi2 si collocano a livello SPINALE e del BULBO dove causano spesso DEPRESSIONE RESPIRATORIA⁴.
- mi2⁵ situati nel plesso MIOENTERICO presentano una azione strettamente legata alla motilità intestinale quindi. La stimolazione di questo tipo di recettori PORTA A PARALISI DELLA MUSCOLATURA INTESTINALE.

L'ASPIRINA E L'INIBIZIONE CENTRALE DEL DOLORE:

la aspirina potrebbe inibire anche la COX 3; anche nel caso dei FANS si potrebbero avere questi effetti, ma non ci sono prove o verifiche di questo, è solo una ipotesi.

⁴ A pazienti con difficoltà respiratoria è meglio quindi non somministrare morfina, si può infatti provocare un arresto respiratorio.

⁵ In caso di interventi chirurgici a livello addominale è necessario evitare l'utilizzo di oppiacei in quanto bloccano la motilità intestinale. la LOPERAMIDE tipico farmaco per la colite cronica, è un ANTI DIARROICO a base di morfina, MA NON OLTREPASSA LA BARRIERA EMATOENCEFALICA e di conseguenza non agisce sul sistema nervoso; risulta quindi estremamente malleabile.

LA SINDROME METABOLICA:

Con il termine sindrome si indica generalmente un complesso di sintomi e segni che concorrono alla caratterizzazione di un quadro clinico dalla eziologia e patogenesi non completamente chiara.

la sindrome metabolica è ad oggi considerata una MALATTIA VERA E PROPRIA e viene spesso definita, sulla base del sintomo più significativo e ricorrente, sindrome da insulino resistenza o sindrome X: dal punto di vista clinico tale sindrome è associata ad una serie di fattori di rischio per MALATTIE CARDIOVASCOLARI a loro volta associati spesso ad INCREMENTO DEL PESO CORPOREO.

Questa malattia incrementa nel tempo in gravità soprattutto per quanto riguarda:

- fattori di natura CARDIOVASCOLARE come la CARDIOPATIA ISCHEMICA.
- DIABETE DI TIPO II che va progredendo nel tempo.

Mentre l'eziologia è relativamente controversa, il quadro sintomatologico permane caratterizzato da:

- eccesso di peso corporeo.
- Insulino resistenza.

FATTORI DI PREDISPOSIZIONE E FATTORI AMBIENTALI:

Possiamo tuttavia individuare altri sintomi che COMPLESSIVAMENTE caratterizzano questo tipo di patologia:

- ipertrigliceridemia.
- colesterolo HDL basso.
- apolipoproteina B molto elevata.
- piccole HDL e LDL: si tratta di lipoprotine a basso peso molecolare la cui presenza è legata ad una MAGGIORE INSTABILITÀ DELLE PLACCHE ATEROSCLETORICHE.
- infiammazione CRONICA legata all'adipe addominale soprattutto.
- resistenza alla insulina: la produzione di insulina non è, almeno inizialmente, inibita, ma si ha un decremento della sensibilità dei recettori per questo ormone.
- iperinsulinemia: essendo diminuita la sensibilità dei recettori per la insulina, chiaramente l'effetto della stessa non sarà adeguato e non si osserverà un normale calo della glicemia; per supplire a questa mancanza il pancreas produce una MAGGIORE QUANTITÀ DI INSULINA che RIPORTA LA GLICEMIA A LIVELLI NORMALI. In ogni caso il paziente presenta una iperinsulinemia.
- intolleranza al glucosio: come appena visto l'organismo è in grado di rispondere alla mancata sensibilità recettoriale alla insulina con una iperinsulinemia, tuttavia IL CALO DELLA GLICEMIA rispetto ad un individuo normale, È PIÙ LENTO E SI TRADUCE SPESSO IN UNA ALTERAZIONE DEI LIVELLI DI GLICEMIA POST PRANDIALI. In ogni caso difficilmente si osserveranno livelli di glicemia alterati se non appena dopo un pasto.
- difficoltà nella fibrinolisi.
- disfunzione endoteliale.

A livello sintomatologico è importante sottolineare come la SINDROME METABOLICA SIA UN FATTORE DI RISCHIO ESTREMAMENTE CONSISTENTE per PATOLOGIE DI NATURA CARDIOVASCOLARE:

- FATTORI DI RISCHIO CLASSICI per la patologia cardiovascolare:
 - incremento della LDL.

- Incremento della PRESSIONE ARTERIOSA.
- FUMO.
- FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI A SINDROME METABOLICA per la patologia cardiovascolare:
 - calo della HDL.
 - Incremento di INSULINEMIA e GLICEMIA.
 - Incremento della TRIGLICERIDEMIA.
 - Incremento della della URICEMIA.
 - Incremento di fattori citochinici quali TNF alfa e IL6.
 - OBESITÀ ADDOMINALE.
 - DIABETE DI TIPO SECONDO che è spesso una conseguenza di quanto sopra descritto (in relazione soprattutto ad incremento della insulinemia e della glicemia).

Quindi sindrome metabolica e patologia cardiovascolare sono strettamente correlati tra loro.

CRITERI CLINICI PER LA SINDROME METABOLICA

esistono dei criteri specifici oggi per determinare se un individuo sia o meno affetto da sindrome metabolica, tali fattori sono ovviamente sfumati in relazione ai singoli quadri patologici:

- OBESITÀ ADDOMINALE in particolare per individui europei:
 - girovita maggiore di 97cm per i maschi.
 - Girovita maggiore di 80cm per le femmine.Ogni singolo gruppo etnico ha valori propri naturalmente.
- Alla obesità addominale si devono abbinare almeno due o più dei seguenti fattori:
 - IPERTRIGLICERIDEMIA in particolare maggiore ai 150mg/dl o trattamenti specifici per questo tipo di problema.
 - CALO DELLE HDL in particolare:
 - meno di 50mg/dl nelle femmine.
 - Meno di 40mg/dl negli uomini.O trattamenti specifici per questo tipo di dislipidemia.
 - INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA sopra i 130 di sistolica e sopra gli 85 di diastolica o trattamenti in corso per una ipertensione precedentemente diagnosticata.
 - INCREMENTO DELLA GLICEMIA A DIGIUNO sopra i 100mg/dl o trattamento in corso per diabete di tipo II già diagnosticato.

Nella tabella alcuni dei criteri clinici maggiormente utilizzati.

WHO (1998)		ATP III (2002)		IDF (2005)	
insulino resistenza + 2 criteri		3 criteri		obesità addominale + 2 criteri	
parametro	range	parametro	range	parametro	range
INSULINO RESISTENZA	IGF o IFG o T2DM	OBESITÀ ADDOMINALE	>102cmM e >88cmF	OBESITÀ ADDOMINALE	>94cmM e >80cmF
OBESITÀ	V/F >90cmM e >85cmF BMI>30	IPERTENSIONE	130/85mmHg	IPERTENSIONE	>130/85mmHg
IPERTENSIONE	>140/90mmHg	IPERTRIGLICEDEMIA	>150mg/dl	IPERTRIGLICERIDEMIA	>150mg/dl
IPERTRIGLICERIDEMIA	>150mg/dl	CALO HDL	<40mg/dl M e <50mg/dl F	CALO HDL	<40mg/dl M e <50mg/dl F
CALO HDL	<35mg/dlM e <39mg/dlF	GLICEMIA	>110mg/dl e DM	GLICEMIA	>110mg/dl e DM
MICROALBUMINURIA					

LA SINDROME METABOLICA riguarda sia uomini che donne e tende ad incrementare in frequenza con l'età.

questa sindrome è tipicamente associata sia a fattori di natura EREDITARIA che a fattori di natura AMBIENTALE; ricordiamo infatti che:

- fattori SIA GENETICI SIA AMBIENTALI STIMOLANO L'ACCUMULO DI GRASSO ADDOMINALE.
- GLI ADIPOCITI associati a questo tipo di grasso, GENERANO ADIPOKINE: si tratta di molecole a potere stimolante la infiammazione.
- I MONOCITI MACROFAGI attirati in loco e stimolati dalle adipokine, provocano una INFIAMMAZIONE.

QUESTO STATO INFIAMMATORIO si estrinseca sul fegato e in generale provoca TUTTI I SINTOMI DELLA SINDROME METABOLICA.

INSULINO RESISTENZA:

si tratta di una condizione clinico metabolica, caratterizzata da una ridotta sensibilità da parte dei tessuti alla azione biologica della insulina che viene compensata da un'aumentata secrezione pancreatica.

LA SINTESI E SECREZIONE DELLA INSULINA:

A livello delle cellule beta del pancreas la insulina viene prodotta e secreta; in particolare:

- la sintesi parte dalla PREPROINSULINA che diviene PROINSULINA per distacco di un PEPTIDE SEGNALE: il peptide segnale è essenziale al passaggio della molecola verso il sistema vescicolare di esocitosi a partire dall'apparato di golgi.
- dalla PROINSULINA si passa quindi alla INSULINA per distacco del PEPTIDE C, il peptide C VIENE SEPARATO DALL'ORMONE AL MOMENTO DELLA SECREZIONE e viaggia in circolo con esso anche se, chiaramente, non viene utilizzato.

IL PEPTIDE C è L'UNICO INDICATORE AFFIDABILE DEI LIVELLI DI INSULINEMIA: non essendo utilizzato nel passaggio attraverso il circolo portale, arriva a livello venoso alle stesse concentrazioni di secrezione al contrario della insulina.

I PRINCIPALI EFFETTI DELLA INSULINA SONO:

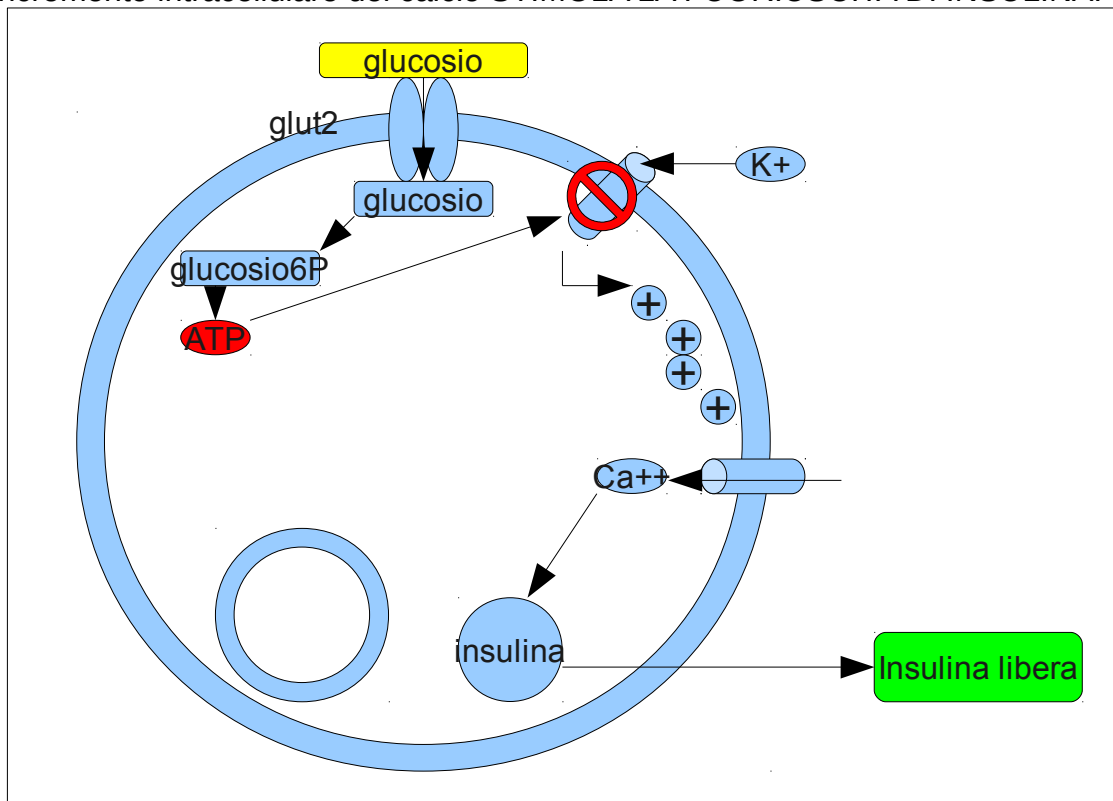
- a livello ADIPOSO.
- a livello MUSCOLARE.
- a livello EPATICO.

in tutti questi compartimenti la insulina determina un assorbimento di glucosio che subirà destini differenti a seconda del tessuto preso in considerazione.

IL MECCANISMO DI SECREZIONE DELLA INSULINA:

complessivamente possiamo dire che a seguito di un pasto normale in una cellula del pancreas:

- il glucosio entra nella cellula pancreaticata grazie ad un recettore detto GLUT2.
- viene prodotto ATP.
- l'incremento dell'ATP blocca UN CANALE AL POTASSIO¹.
- INCREMENTANO le cariche positive all'interno della cellula.
- SI APRE UN CANALE AL CALCIO e il calcio ENTRA NELLA CELLULA.
- l'incremento intracellulare del calcio STIMOLA LA FUORIUSCITA DI INSULINA.



L'AZIONE DELLA INSULINA SULLA CELLULA BERSAGLIO:

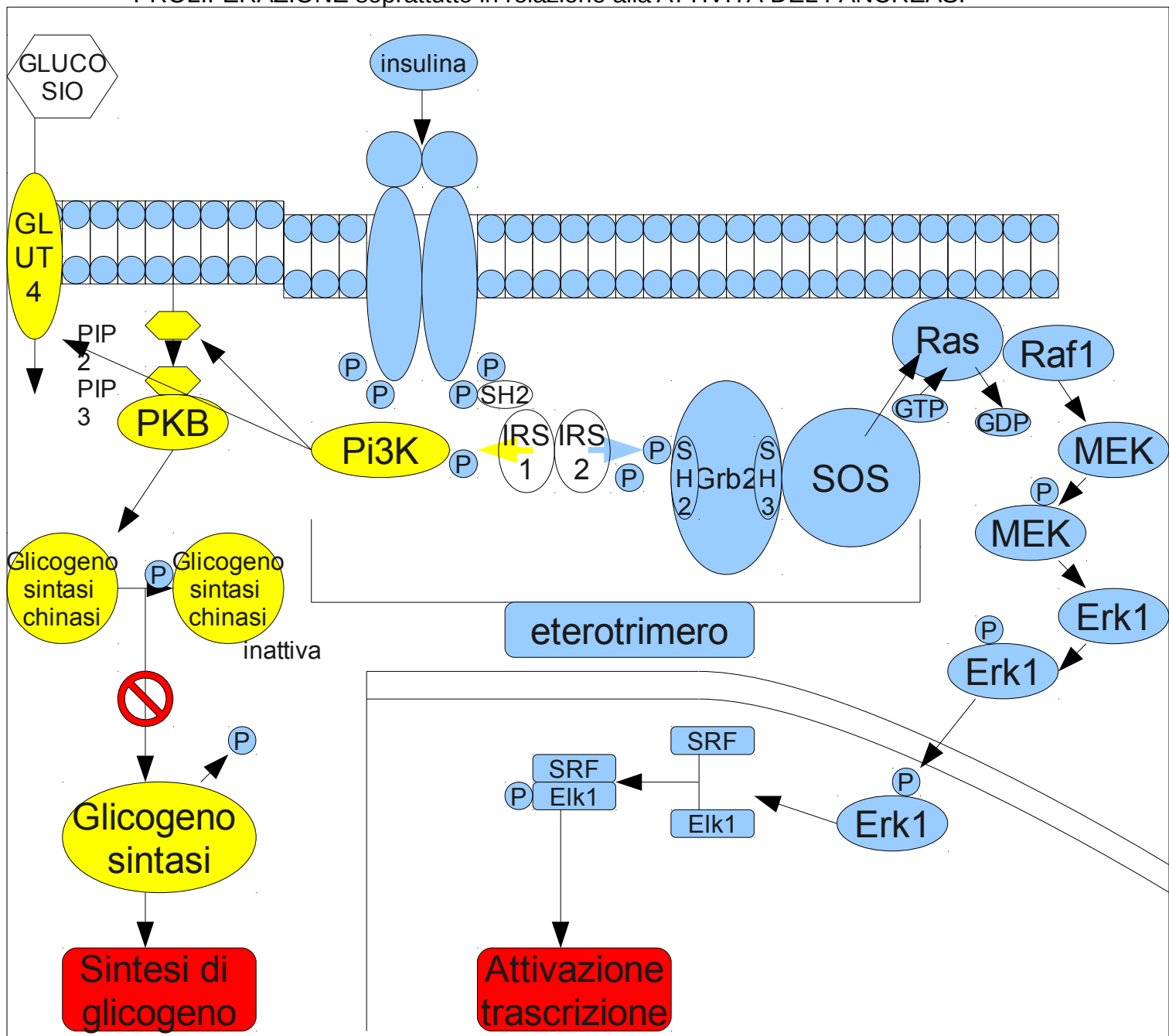
¹ La sulfamilurea è in farmaco che agisce proprio su questo punto.

l'insulina agisce su recettore ad ATTIVITÀ TIROSIN CHINASICA che attiva principalmente due vie di trasmissione:

- PI3K.
- MAPK.

associata al recettore per la insulina troviamo una proteina detta IRS in particolare distinguiamo, IRS1 e IRS2; dove IRS1 attiva la via del PI3K mentre IRS2 la via della MAP chinasi.

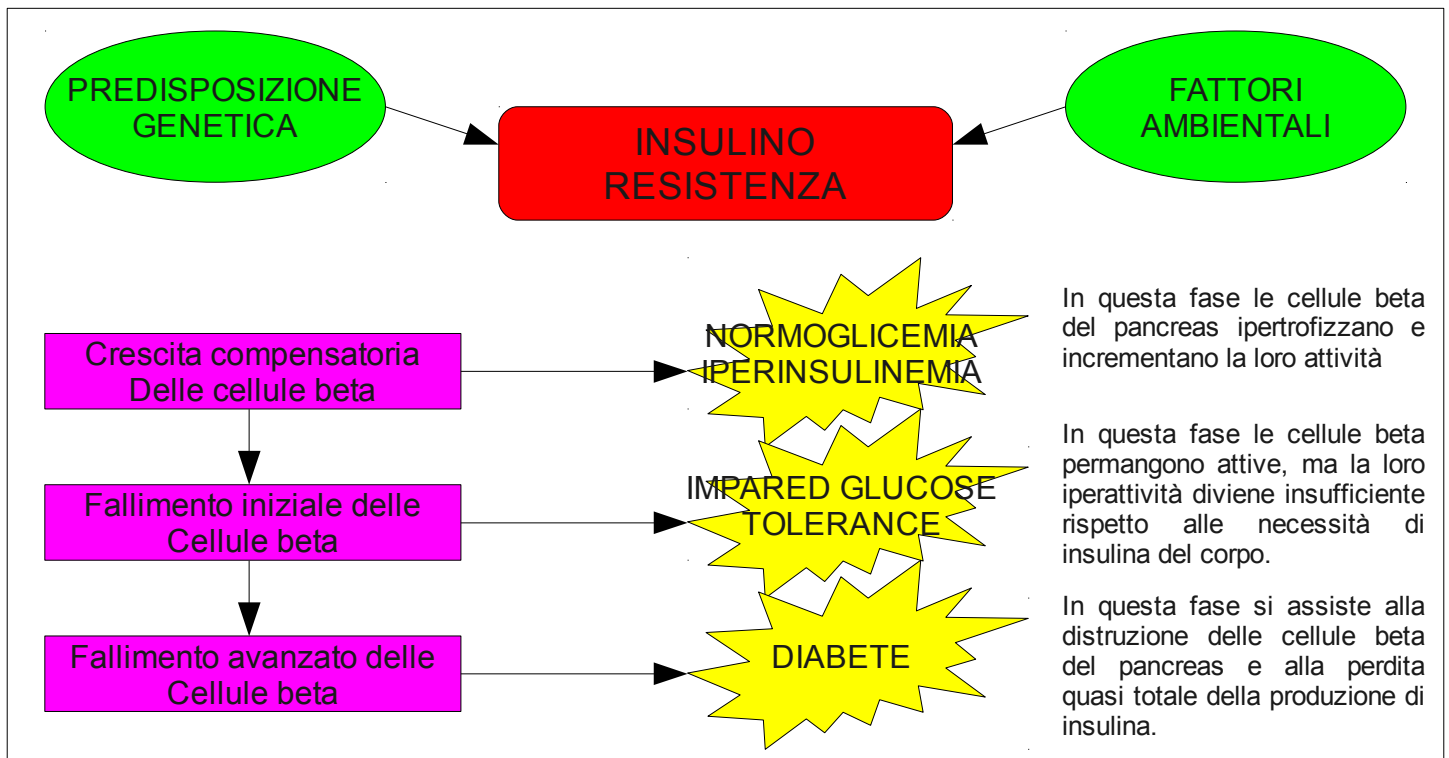
- la via del PI3K si attiva soprattutto, ma non esclusivamente, in relazione a MUSCOLO E TESSUTO ADIPOSO: una cellula stimolata in questo modo ESPONE UN RECETTORE PER IL GLUCOSIO, il GLUT4, che incrementa l'assorbimento di glucosio dal sangue.
- la via della MAPK porta invece alla attivazione di FATTORI DI CRESCITA E PROLIFERAZIONE soprattutto in relazione alla ATTIVITÀ DEL PANCREAS.



DALLA INSULINO RESISTENZA AL DIABETE DI TIPO II:

Si tratta di un processo di degenerazione che procede per stadi; in particolare:

- fattori di natura **GENETICA** e fattori di natura **AMBIENTALE** stimolano l'instaurarsi di una **INSULINO RESISTENZA**.
- **IPERTROFIA COMPENSATORIA DELLE CELLULE BETA**: le cellule beta del pancreas **IPERTROFIZZANO** incrementando la produzione di insulina, si osservano quindi:
 - NORMOGLICEMIA.
 - IPERINSULINEMIA.
- **FALLIMENTO INIZIALE DELLE CELLULE BETA**: la produzione di insulina **CONTINUA** ma **DIVIENE INSUFFICIENTE RISPETTO ALLE RICHIESTE DELL'ORGANISMO**. Si assiste a quella che viene definita IMPARED GLUCOSE TOLERANCE.
- **FALLIMENTO AVANZATO DELLE CELLULE BETA** si assiste ad una distruzione fisica delle cellule beta del pancreas e il paziente va incontro ad un DIABETE DI TIPO II INSULINO DIPENDENTE.



GENETICA DELLA RESISTENZA INSULINICA:

oggi sappiamo che in questo tipo di fenomeni è coinvolta una proteina detta PED (phosphoprotein enriched in diabetes) si tratta di una proteina sovraespressa nel diabete che interagisce **INDUCENDO PROTEIN CHINASI C ATIPICHE** cioè aPKC che normalmente non sono presenti e giocano un ruolo chiave nella patogenesi del diabete.

L'OBESITÀ VISCERALE:

si tratta di grasso che si accumula al livello del tronco e della cavità addominale soprattutto **NEL MESENTERE E INTORNO AI VISCERI**:

- Si tratta del tessuto adiposo **PIÙ METABOLICAMENTE ATTIVO** rispetto all'adipe sottocutaneo per esempio.

- la valutazione dell'INCREMENTO DELL'ADIPE ADDOMINALE SI ESEGUE TRA L'ULTIMA COSTA E LA SPINA ILIACA ANTEROSUPERIORE: con una misurazione di questo tipo si valuta chiaramente anche il livello di adipe sottocutaneo ma LA MAGGIOR PARTE DELL'ACCUMULO MISURATO È RELATIVO ALLA BORSA OMENTALE.

L'ASSE ADIPOPANCREATICO O ADIPE-INSULINA:

Si tratta dell'asse di collegamento sulla base del quale viene a generarsi una INSULINO RESISTENZA; in particolare svolgono un ruolo fondamentale GLI ACIDI GRASSI LIBERI (NEFA o FFA).

ACIDI GRASSI LIBERI:

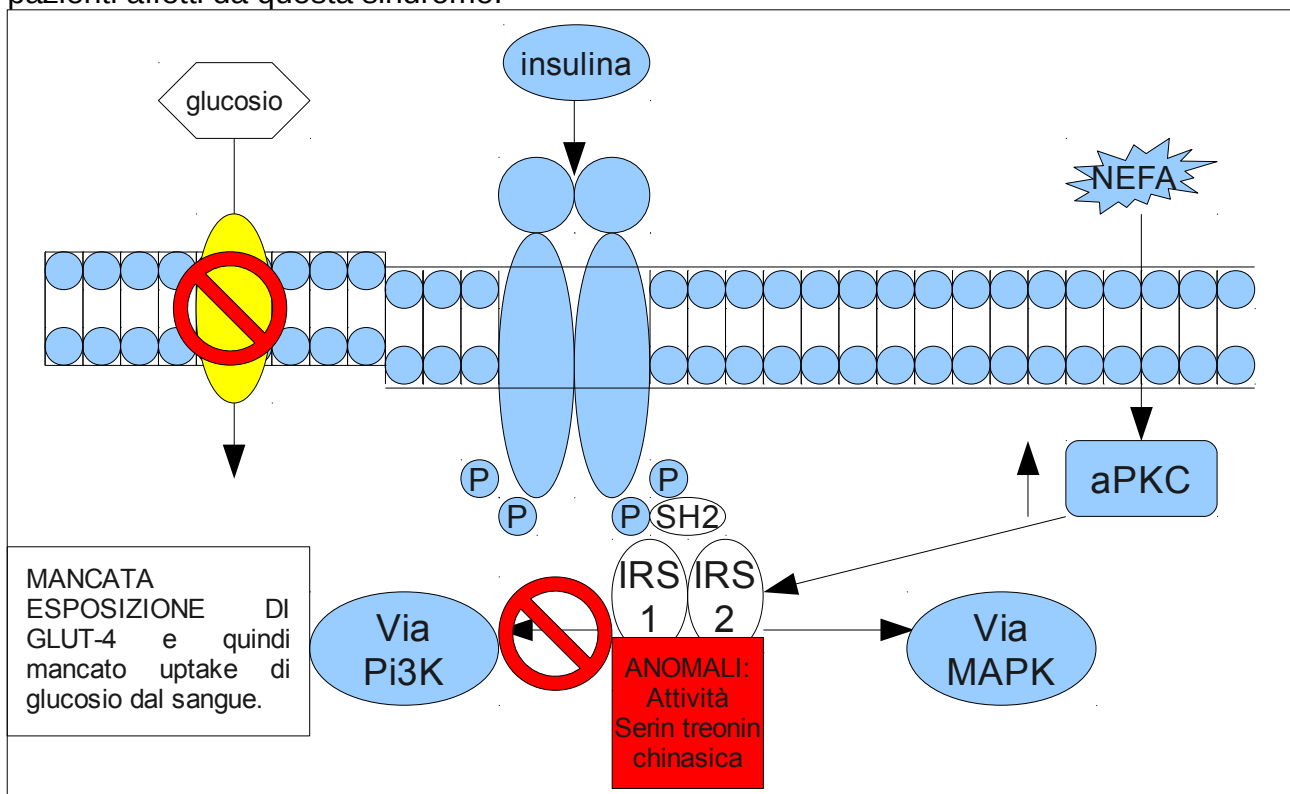
la presenza nel plasma di questo tipo di composti porta in generale ad una alterazione del circuito normale di attivazione della insulina a livello di FEGATO ADIPE E MUSCOLO. Gli acidi grassi:

- penetrano nella cellula.
- incrementano l'espressione di una PKC atipica.
- la presenza di questa PKC atipica stimola:
 - la non produzione di IRS1 E IRS2 normali ad attività tirosin chinasi, come visto in precedenza.
 - la produzione di IRS1 E IRS2 ad attività SERIN TREONIN CHINASICA, quindi differenti.

queste chinasi semplicemente NON ATTIVANO LA FOSFOLIPASI C E QUINDI LA VIA DAG-IP3 dipendente.

- NON VIENE PIÙ ESPOSTO IL RECETTORE GLUT PER IL GLUCOSIO.

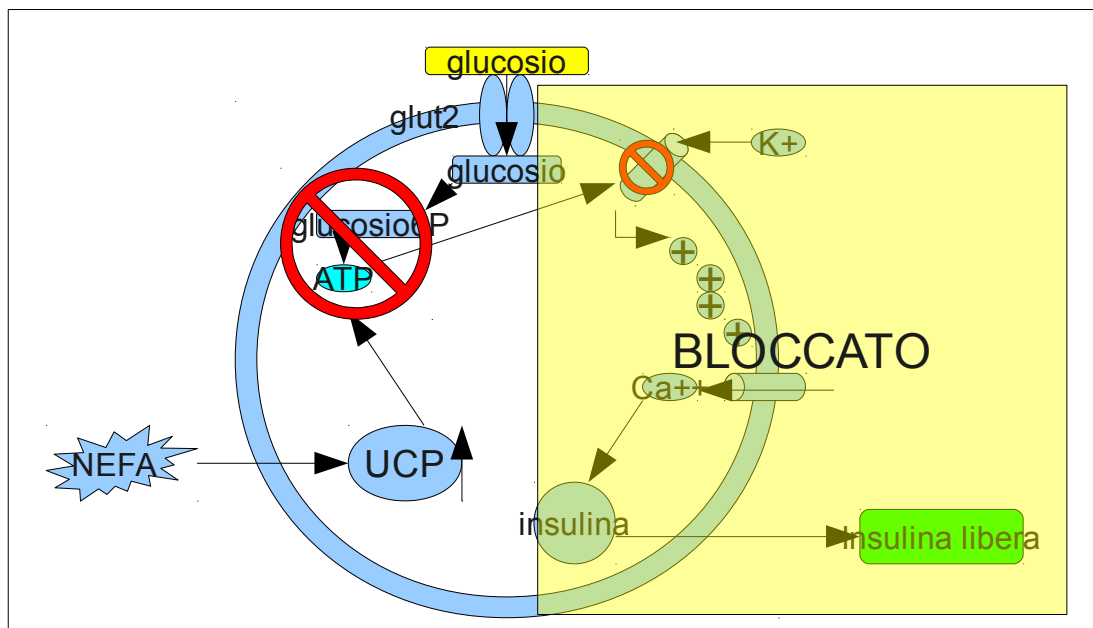
Questa azione è diretta dipendenza della presenza degli ACIDI GRASSI: questo fenomeno avviene anche in situazioni normali probabilmente, ma viene ad interferire con la attività della insulina unicamente ad ELEVATE QUANTITÀ DI NEFA come avviene nei pazienti affetti da questa sindrome.



IL PASSAGGIO DA UNA INSULINO RESISTENZA AD UN DIABETE DI TIPO 2:

il diabete di tipo due origina di fatto dalla presenza ANCORA DI ACIDI GRASSI LIBERI (FFA) che determinano nel PANCREAS la ESPRESSIONE DI UNA PROTEINA DISACCOPIANTE: si tratta di una proteina che disaccoppia i processi mitocondriali di PRODUZIONE DI ATP e di OSSIDAZIONE DI SUBSTRATI, chiaramente la attivazione di una proteina di questo tipo, provocando un calo netto della produzione di ATP genera:

- un CALO DEL RILASCIO DI INSULINA in quanto non si attiva il meccanismo di RILASCIO precedentemente descritto.
- In aggiunta viene meno l'attività di fattore di crescita della insulina che si attiva tramite recettore IRS-2: il calo di FATTORI DI CRESCITA viene spesso interpretato come UNO STIMOLO APOPTOTICO che porta un depauperamento della popolazione pancreatica².



RUOLO DELLE ADIPOCHINE NELLA INSULINO RESISTENZA:

Il tessuto adiposo produce anche CITOCHINE INFIAMMATORIE: queste adipochine sono;

- leptina.
- IL-6.
- TNF-alfa.
- RESISTINA.
- RBP4.

I MEDIATORI DELL'INSULINO RESISTENZA PRODOTTI DAGLI ADIPOCITI:

si tratta di fattori infiammatori che alterano la sensibilità dei tessuti per l'insulina; in particolare ricordiamo:

- INTERLEUCHINA 6: prodotta dagli adipociti, presenta azione autocrina che INCREMENTA LA SECREZIONE DI ACIDI GRASSI LIBERI.
- LEPTINA: la leptina è un ormone normalmente prodotto dagli adipociti; tale fattore proteico:
 - a dosi normali incrementa la sensibilità alla insulina e riduce lo stimolo della fame.

² Il medesimo meccanismo si instaura per esempio FISIOLGICAMENTE per l'ormone mammotropo: al termine dell'allattamento il calo di ormone mammotropo stimola l'ipofisi a produrre l'ormone mammotropo.

- a dosi ELEVATE PER LUNGHI PERIODI provoca fenomeni di DESENSIBILIZZAZIONE che generano UN INCREMENTO DELLA INSULINO RESISTENZA.
 - ALTRI FATTORI come:
 - ACIDI GRASSI LIBERI che agiscono come visto in precedenza.
 - RESISTINA.
 - RBP4.
 - TNFalfa: questo fattore da solo provoca IL BLOCCO DEI MECCANISMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE impedendo la interazione tra IL RECETTORE e IRS-1. QUESTO FATTORE VIENE PRODOTTO A SEGUITO SOPRATTUTTO DI INFEZIONI durante le quali si possono avere sensibili incrementi della glicemia anche di centinaia di mg/dl.
- questi fattori inducono una INSULINO RESISTENZA soprattutto su tessuti quali fegato e muscolo.
- CALO DELLA ADIPONECTINA: questo fattore proteico avrebbe azione STIMOLANTE LA SENSIBILITÀ ALLA INSULINA, ma calando la sua produzione, cala anche la sensibilità cellulare alla insulina stessa³.

RUOLO DEL PPARgamma PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED PROTEIN:

PPAR sono dei recettori a livello NUCLEARE coinvolti in pathway la cui funzione nell'adipocita è:

- incrementare la produzione di LEPTINA che agisce a livello encefalico.
- incrementare la produzione di ADIPONECTINA che agisce diffusamente su tutto il corpo aumentando la sensibilità all'insulina.
- INIBISCE la produzione di e il rilascio di.
 - ACIDI GRASSI LIBERI.
 - RESISTINA.

UN FARMACO DETTO TZD ha azione di STIMOLANTE RISPETTO AL PPAR gamma e di conseguenza incrementa la sensibilità all'insulina.

IPERTRIGLICERIDEMIA E INSULINO-RESISTENZA:

si tratta del meccanismo che porta alla formazione di LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ che DETERMINANO anche LA INSTABILITÀ DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA, fenomeno tipico di questo tipo di malati.

Fondamentalmente il legame tra dislipidemie e insulino resistenza di estrinseca in questo modo:

- LA INSULINO RESISTENZA incrementa la PRODUZIONE DI ACIDI GRASSI LIBERI e TRIGLICERIDI da parte degli adipociti: questo è legato al fatto che l'adipocita non riceve quantità sufficienti di glucosio e interpreta questo calo come una necessità di energia e libera quindi lipidi utili per la perossidazione.
- LA INSULINO RESISTENZA INCREMENTA IL POOL DI ACIDI GRASSI A LIVELLO EPATICO provocando steatosi epatica.
- I TRIGLICERIDI vengono SMALTITI A LIVELLO EPATICO IN FORMA DI VLDL: si tratta di lipoproteine particolarmente ricche in trigliceridi.

MODIFICAZIONI DI HDL E LDL:

ESISTE UNA FORMA DI INTERSCAMBIO DI TRIGLICERIDI E COLESTEROLO tra le varie lipoproteine prodotte nel fegato.

RUOLO DELLA CEPT (colsesteryl ester transfer protein):

³ Anche l'adiponectina viene prodotta dagli ADIPOCITI ma la sua quantità circolante è inversa rispetto alla quantità di adipone presente in corpo.

questo tipo di scambio viene effettuato da una proteina detta CETP o colesteryl ester transfer protein; tale enzima trasferisce:

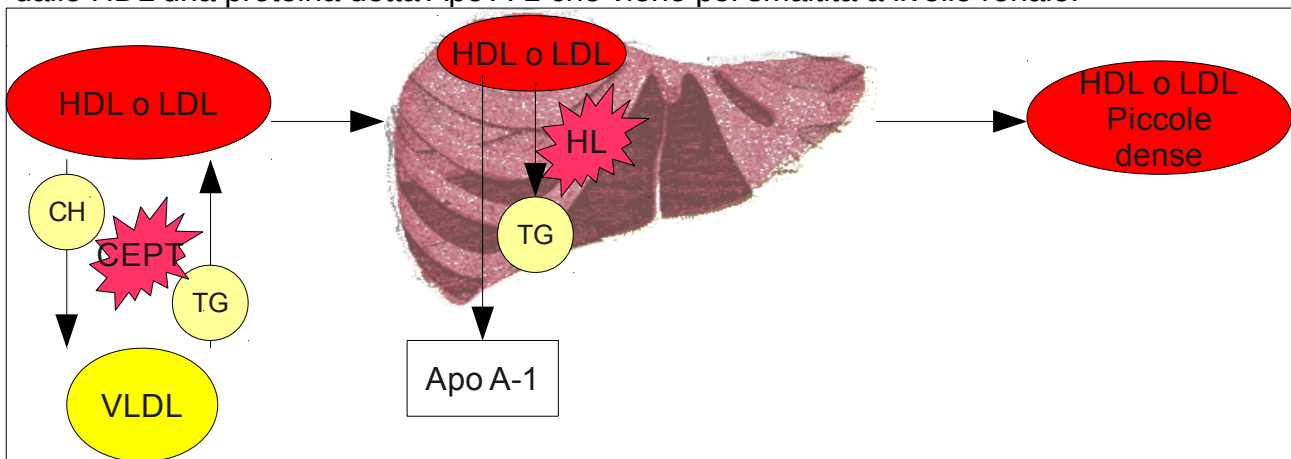
- trigliceridi dalla VLDL alle LDL IN GRANDE QUANTITÀ.
- esteri del colesterolo dalle LDL alle VLDL in QUANTITÀ BASSA.

IN CONSEGUENZA A QUESTO, LE LDL SI ARRICCHISCONO IN TRIGLICERIDI.

RUOLO DELLA HL (hepatic lipase):

le LDL modificate giungono tramite il circolo sanguifero di nuovo al fegato dove si colloca la LIPOPROTEIN LIPASI EPATICA (HL) che DETERMINA UN RECUPERO DA PARTE DEL FEGATO DEI TRIGLICERIDI CONDENSATI A LIVELLO DELLE PROTEINE CIRCOLATI. A seguito della azione di tale enzima, la LDL, essendo ricche in trigliceridi per la azione della CEPT, SI IMPOVERISCONO E DIVENGONO PICCOLE E DENSE.

Lo stesso fenomeno si estrinseca per le HDL: le VLDL vengono alleggerite di trigliceridi che passano alle HDL, essendo esse tanto ricchi di trigliceridi, vanno a stimolare la lipasi epatica a formare HDL PICCOLE E DENSE. Inoltre la lipasi epatica è capace di distaccare dalle HDL una proteina detta Apo A-1 che viene poi smaltita a livello renale.



IN LINEA GENERALE SI ASSISTE A:

- UN INCREMENTO DELLE LDL che ha attività PROATEROGENA.
- UN CALO DELLE HDL che avrebbero attività ANTIATEROGENA.

GENERANDO UNA PLACCA ATEROSCLEROTICA INSTABILE.

Alla base di questo fenomeno sta, in ogni caso, la INSULINO RESISTENZA e L'INCREMENTO DI VLDL che ne CONSEGUE.

INSULINO RESISTENZA E IPERTENSIONE:

gli individui che presentano una insulino resistenza, sono molto più sensibili a fenomeni di TROMBOSI e IPERTENSIONE, questo quadro patologico risulta generato in particolare:

- a livello ENDOTELIALE dove si assiste a:
 - RIDOTTA PRODUZIONE ENDOTELIALE DI OSSIDO NITRICO, essenziale vasodilatatore arteriolare.
 - INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI ENDOTELINA ET-1 vasocostrittrice arteriolare importantissima.
- si assiste ad un INCREMENTO DELLA POPOLAZIONE CELLULARE MUSCOLARE LISCIA ARTERIOLARE che genera un incremento della vasocostrizione e quindi della pressione arteriosa.
- IN CASO DI IPERINSULINEMIA si assiste inoltre alla ATTIVAZIONE DEL SISTEMA SIMPATICO che genera:
 - un diretto incremento della pressione sanguigna.

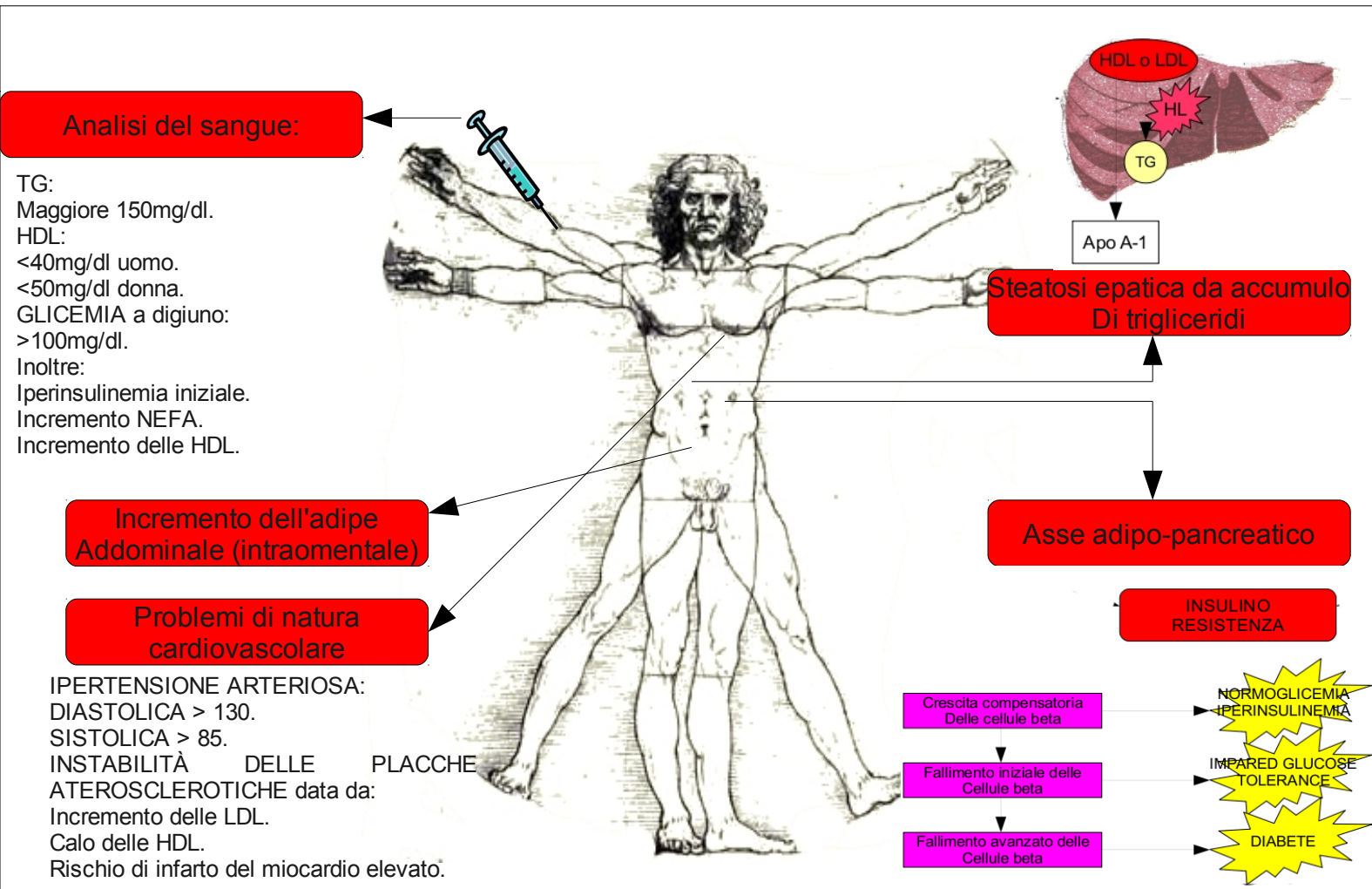
- Un diretto incremento del numero di battiti cardiaci.
- Un incremento della attivazione del SISTEMA RAAAS che favorisce l'aumento della pressione sanguifera e la ritenzione idrica.
- aumenta inoltre la sensibilità alla ANGIOTENSINA II delle CELLULE MUSCOLARI LISCE.
- aumenta la produzione epatica di FIBRINOGENO in risposta alla lieve infiammazione cronica GENERATA DALLE ADIPOCHINE.
- aumenta la produzione di PAI-1 inibitore dell'attivatore del plasminogeno CHE INIBISCE COMPLESSIVAMENTE LA FIBRINOLISI: tale fattore risulta IPERPRODOTTO DALLE CELLULE ENDOTELIALI IN CONDIZIONI DI INSULINO RESISTENZA.
- INCREMENTO GENERALE DEL RISCHIO DI TROMBOSI.

L'ATEROSCLEROSI colpisce diversi distretti dell'organismo, ma in particolare:

- le arterie CAROTIDI incrementando il rischio di NECROSI CEREBRALE soprattutto.
- LE CORONARIE generando un incremento del rischio di INFARTO DEL MIOCARDIO.

A seguito di queste disfunzioni si assiste spesso a:

- calcoli biliari.
- osteoartrite soprattutto legata all'eccessivo peso della persona.
- SINDROME DI PICKWICK: sindrome che coinvolge a partire dall'incremento del peso corporeo il sistema respiratorio: l'incremento del peso corporeo porta ad un impedimento contrazionale del diaframma che genera chiaramente difficoltà respiratorie.



LA TROMBOSI

LA COAGULAZIONE o emostasi, è un sistema essenziale per il blocco della perdita di sangue a seguito di lesioni, il sistema della coagulazione si basa fondamentalmente su tre fattori:

- PIASTRINE.
- SISTEMA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE.
- SPASMO DELLA PARETE VASALE: in particolare la muscolatura VASALE CIRCOLARE ha funzione SFINTERICA nel vaso sano, ma nel momento in cui si abbia una lesione tale muscolatura assume una importanza fondamentale nella emostasi:
 - un taglio PERPENDICOLARE del vaso sanguigno viene normalmente bloccato da una contrazione muscolare.
 - un taglio OBLIQUO della struttura del vaso risulta al contrario difficilmente arginabile. Si parla di taglio a becco di clarino¹.

LA TROMBOSI è LA FORMAZIONE DI UN COAGULO ALL'INTERNO DI UN VASO SANGUIGNO; individuiamo come cause possibili DELLA FORMAZIONE DI TALI COAGULI ALL'INTERNO DEI VASI:

- alterazioni a livello della PARETE soprattutto a livello della parete delle arterie dove la presenza di un flusso ematico molto rapido influisce in modo molto significativo sulla capacità adesiva delle piastrine. In ogni caso non è indispensabile una lesione endoteliale per dare inizio a processi di coagulazione.
- alterazioni dei FLUSSI EMATICI fino alla STASI del flusso che contribuisce in modo molto significativo alla formazione di trombi:
 1. promuove la attivazione endoteliale e la adesione delle cellule all'endotelio.
 2. Altera il flusso laminare e porta le piastrine in contatto con la parete del vaso.
 3. Previene la diluizione dei fattori della coagulazione e il lavaggio della zona interessata al fenomeno.

Questi fenomeni si innescano tipicamente negli ANEURISMI ma anche a seguito di EPISODI INFARTUALI che portano alla immobilizzazione di parte della struttura cardiaca.

- alterazioni di fattori PLASMATICI che controllano questo fenomeno di coagulazione.

Questi tre fattori furono individuati già nel 1800 da Virchow e assumono il nome di triade di Virchow.

Nel momento in cui la formazione di un coagulo non si presenti fisiologica ma PATOLOGICA si parla non di EMOSTASI ma di TROMBOSI.

TROMBOSI VENOSE E ARTERIOSE:

si individuano notevoli differenze dal punto di vista sia eziologico sia sintomatologico tra trombosi venose e trombosi arteriose:

- TROMBOSI ARTERIOSA: si parla di trombi bianchi.
 - per la formazione di questo tipo di trombi è essenziale l'instaurarsi di UN MOTO TURBOLENTO.
 - Si parla di TROMBI BIANCHI in quanto a livello ARTERIOSO la velocità del flusso tende a ELIMINARE I GLOBULI ROSSI DAL TROMBO che assume un colore tipicamente biancastro.

¹ questo principio si sfrutta nella strutruazione die byupass: si creano due tagli a becco di clarino di modo che la contrazione muscolare non porti a blocco del funzoinamento del bypass.

- **TROMBOSI VENOSA:** si parla di trombi rossi.
 - per la formazione di questo tipo di trombi è essenziale un rallentamento del FLUSSO sanguifero.
 - A partire dal distretto immediatamente postcapillare fino al livello ATRIALE l'emodinamica è sostanzialmente venosa e si possono quindi formare dei TROMBI di questo genere anche a livello dell'atrio.
 - Si parla di TROMBI ROSSI in quanto nella maglia proteica restano intrappolati GLOBULI ROSSI.

LA TROMBOSI ARTERIOSA:

Alla base della trombosi arteriosa si collocano fondamentalmente **DANNI ALLE STRUTTURE ENDOTELIALI**: l'endotelio ha una potente funzione antitrombotica, a seguito del danneggiamento dell'endotelio si ha quindi un innesco della coagulazione. Lesioni endoteliali sono alla base di:

- fenomeni microtrombotici che si ritrovano nella patogenesi della **ATEROSCLEROSI**: la formazione di una piccola lesione a livello endoteliale è alla base della formazione dell'ateroma.
- trombosi arteriose CLINICAMENTE RILEVANTI che possono divenire anche mortali.

I DANNI MICROSCOPICI LEGATI A FENOMENI MICROTROMBOTICI:

si tratta di danni che possono, come accennato, dare vita a fenomeni DI **ATEROSCLEROSI**; nell'ateroma, formazione che si sviluppa sul vaso sanguifero, identifichiamo fondamentalmente:

- un centro **POLTACEO** costituito di **COLESTEROLO**.
- una componente **FIBROSA** che copre e delimita il centro poltaceo rispetto al lume dell'arteria; si tratta di un rivestimento molto fine

la **LESIONE** è confinata generalmente alla **TONACA INTIMA DELLA ARTERIA**, al limite dell'ateroma si sviluppa quindi la **tonaca MEDIA**.

IL PROCESSO PATOGENETICO:

la patogenesi della aterosclerosi prevede fondamentalmente sette fasi:

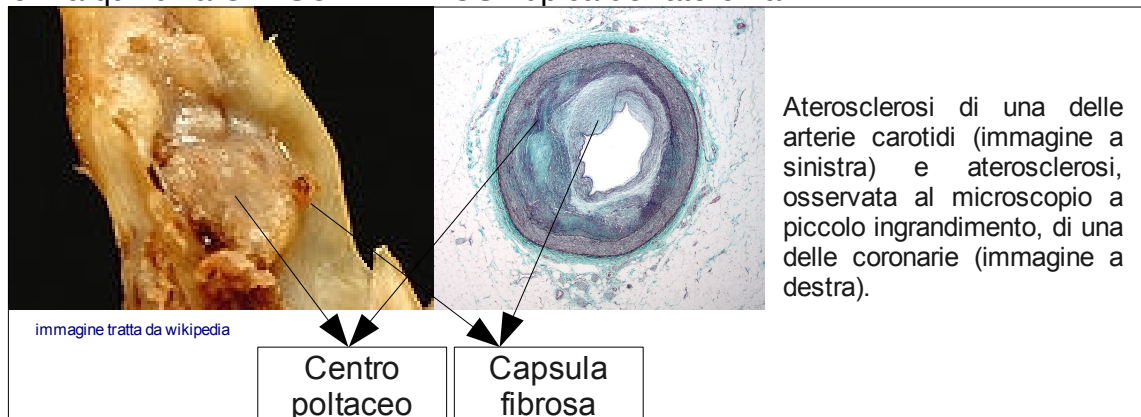
1. **DANNO ENDOTELIALE** che scatena processi trombotici, di adesione leucocitaria e di incremento della permeabilità.
2. **ACCUMULO DI LIPOPROTEINE** a livello DELLA PARETE DEL VASO.
3. **MIGRAZIONE DI MONOCITI A LIVELLO DELLA LESIONE** che divengono macrofagi: le cellule in questione sono richiamate dalla attivazione infiammatoria mediata dalla presenza di lipidi e dalla lesione dell'endotelio.
4. **ADESIONE PIASTRINICA** legata a fenomeni microemorragici.
5. **PROLIFERAZIONE DELLA TONACA MEDIA** accompagnata dalla trasformazione delle cellule muscolari lisce in fibroblasti: questa trasformazione è stimolata da fattori rilasciati da piastrine, macrofagi e cellule della parete del vaso.
6. **ATTIVAZIONE DEI FIBROBLASTI** e produzione di **MATRICE EXTRACELLULARE**.
7. **ACCUMULO DI LIPIDI** nelle diverse regioni dell'ateroma.

Depositi di colesterolo nella tonaca intima sono presenti già nei lattanti e sono reversibili, ciò che determina la irreversibilità della lesione, è la **FORMAZIONE DELLA CAPSULA FIBROSA**: tale formazione è legata alla proliferazione di **CELLULE DELLA TONACA MEDIA**. LA **PROLIFERAZIONE DI TALI CELLULE** avviene in questo modo:

- è stimolata dalle **PIASTRINE**: questi corpuscoli presenti nel sangue presentano nelle loro vescicole IL **PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR** che è un fattore di migrazione chemiotattico e di proliferazione DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE

DELLA TONACA MEDIA.

- Le cellule muscolari lisce **PENETRANO QUINDI NELLA TONACA INTIMA** stimulate da questo fattore di crescita. Possiamo identificare due fenotipi di cellule muscolari lisce:
 - IL FENOTIPO CONTRATTILE che si sviluppa nel momento in cui la cellula sia attorniata da altre cellule muscolari lisce.
 - IL FENOTIPO SECRETORIO che si sviluppa nel momento in cui la miocellula sia ISOLATA. Fondamentalmente LA CELLULA DIVIENE FIBROBLASTO-SIMILE, diviene cioè capace di sintetizzare matrice extracellulare. si forma quindi la CAPSULA FIBROSA tipica dell'ateroma.



Il fatto che il centro poltaceo sia contornato da una capsula fibrosa generata dalla migrazione di cellule muscolari lisce non rappresenta un fattore anomalo:

- cellule muscolari lisce presentano la stessa origine embrionale dei fibroblasti, cioè il mesoderma.
- Le cellule muscolari lisce trasformate mantengono il loro pool citoplasmatico di actina e miosina che permane inutilizzato.
- Anche i pochissimi fibroblasti presenti vengono mobilitati dalla attivazione piastrinica.

LA ATTIVAZIONE DELLE PIASTRINE è legata fondamentalmente alla attività dell'endotelio.

Il danno endoteliale è alla base del processo di formazione dell'ateroma, di fatto possiamo dire che:

- DANNI DI NATURA MECCANICA possono essere associati a:
 - irregolarità della superficie della tonaca intima nelle biforcazioni; in particolare le ramificazioni arteriose hanno una struttura che geometricamente è costituita per mantenere, nonostante la irregolarità strutturale, il moto laminare del flusso:
 - un unico vaso in arrivo.
 - uno spigolo a livello della biforcazione molto affilato.
 - pareti regolari e lisce.
- in situazioni normali LA CORRENTE SI MANTIENE REGOLARE.
- È possibile che vengano a crearsi delle deformazioni a livello della struttura geometrica della biforcazione tali per cui si possono formare DEI MOTI VORTICOSI: molto spesso i depositi di natura aterosclerotica si formano proprio a livello della biforcazione. generalmente l'effetto si estrinseca:
- QUALCHE MILLIMETRO A VALLE DELLO SPERONE che divide le due branche.

- SUL LATO OPPOSTO RISPETTO ALLO SPERONE che divide le due branche.
 - rigidità della struttura del vaso: arterie che si collocano a livello di organi solidi e duri come le ossa, non possono rispondere elasticamente agli stimoli pressori interni e saranno più soggette a danni endoteliali.
 - ipertensione arteriosa: si tratta di un fattore DI RISCHIO notevole per la malattia aterosclerotica, rende infatti molto più facile l'instaurarsi di moti turbolenti e dannosi per la struttura endoteliale.
 - DANNI DI NATURA METABOLICO TOSSICO INFIAMMATORIA, in particolare sono associati alla patogenesi della aterosclerosi:
 - fumo.
 - Ipercolesterolemia, l'importanza di questo fattore è dimostrata dal fatto che:
 - i lipidi principalmente presenti nella placca sono derivati del colesterolo, generalmente esteri.
 - Difetti genetici del metabolismo del colesterolo, come la ipercolesterolemia familiare, sono strettamente associati ad un incremento del rischio di aterosclerosi.
 - Altre patologie che provocano di fatto una dislipidemia, provocano un netto incremento del rischio di aterosclerosi.
 - Analisi epidemiologiche dimostrano una associazione tra i livelli di LDL e la aterosclerosi.
 - La diminuzione dei livelli di colesterolo sia tramite la dieta che tramite farmaci diminuisce il rischio di aterosclerosi.
- I meccanismi attraverso cui i lipidi influiscono sulla formazione dell'ateroma sono due:
- una iperlipidemia cronica altera la funzione delle cellule endoteliali:
 - incrementando la produzione locale di ossidi.
 - Determinando un incremento del decadimento dell'ossido nitrico.
 - L'accumulo di lipidi a livello della tonaca intima provoca:
 - stimolazione alla attivazione di macrofagi che:
 - fagocitano molecole lipidiche presenti fino a divenire cellule schiumose.
 - Producono radicali liberi dell'ossigeno.
 - I radicali liberi prodotti inducono un incremento dei livelli di LDL ossidate locali che:
 - SONO TOSSICHE PER LE CELLULE ENDOTELIALI.
 - INDUCONO UN ULTERIORE RISPOSTA INFIAMMATORIA da parte dei macrofagi.
 - Iperglicemia che, come noto, si associa al diabete, patologia associata a IPERLIPIDEMIA e DANNO VASCOLARE.
 - iperomocisteinemia: si tratta di un fattore individuato negli ultimi 10 anni, sembra presenti una importanza notevole. Il paziente che presenta elevati livelli di OMOCISTEINA nel sangue, pur non presentando ipertensione, ipercolesterolemia, iperglicemia e abitudine al fumo, PRESENTANO ATEROSCLEROSI DIFFUSE.
 - Si tratta di un tratto ETEROZIGOTE Presente nel 5% della popolazione².

² Si parla di OMOCISTINURIA quando l'enzima di smaltimento non funziona: si tratta di una malattia pediatrica che porta a ritardi mentali non molto gravi.

- Anche in questo caso il danno è di natura PEROSSIDATIVA in quanto la omocisteina è coinvolta nel ciclo del GLUTATIONE PEROSSIDASI che è un enzima ad alto potere antiossidante.

naturalmente i fattori sopra descritti sono non vincolati tra loro, ma normalmente si accompagnano vicendevolmente.

DANNI DI NATURA TOSSICA sono associati a PEROSSIDI presenti nell'organismo o assunti dall'esterno.

studio di Framingham:

Si tratta di uno studio condotto in un paese vicino a boston; tale paese venne scelto in particolare per la presenza di una grande quantità di pazienti recanti danni aterosclerotici, complessivamente i ricercatori decisero di SCHEDARE tutta la popolazione del paese e DI SEGUIRLA IN FOLLOW UP DI 10 ANNI. A seguito di questo tipo di ricerca si identificarono i principali fattori di rischio per questo tipo di patologia.

Altri fattori associati possono essere:

- STRESS.
- SINDROME METABOLICA che di fatto comprende i fattori di rischio associati alla aterosclerosi stessa.

LA PLACCA ATEROSCLEROTICA E TROMBOSI INFARTUANTI:

L'ateroma formato per la lesione del vaso sanguifero può subire delle complicazioni legate prevalentemente a lesioni dell'ateroma stesso che generano un fenomeno TROMBOTICO che INGROSSA LA LESIONE FINO ALLA EVENTUALE OSTRUZIONE COMPLETA DEL VASO. I fenomeni tipicamente coinvolti in questo tipo di patologia sono i seguenti:

- FISSURAZIONE DELL'ATEROMA che porta all'innescio di un fenomeno trombotico. Posto che un paziente abbia una malattia coronarica, questo paziente presenta una sintomatologia spesso DETTA:
 - ANGINA PECTORIS STABILE che presenta una sintomatologia simile e prolungata nel tempo rispetto allo sforzo fisico affrontato.
 - ANGINA PECTORIS INSTABILE: situazione grave nella quale il paziente peggiora in modo repentino e diviene incapace di affrontare sforzi fisici che invece prima riusciva ad affrontare.

Fondamentalmente il paziente che giunge al suo limite fisico manifesta un DOLORE TIPICAMENTE ISCHEMICO. L'ostruzione non è totale E TENDE A MANIFESTARSI:

- quando il cuore viene sottoposto a stress: il sangue che passa attraverso la stenosi diviene insufficiente a garantire il nutrimento del cuore.
- quando l'ostruzione supera il 50% del diametro del vaso.

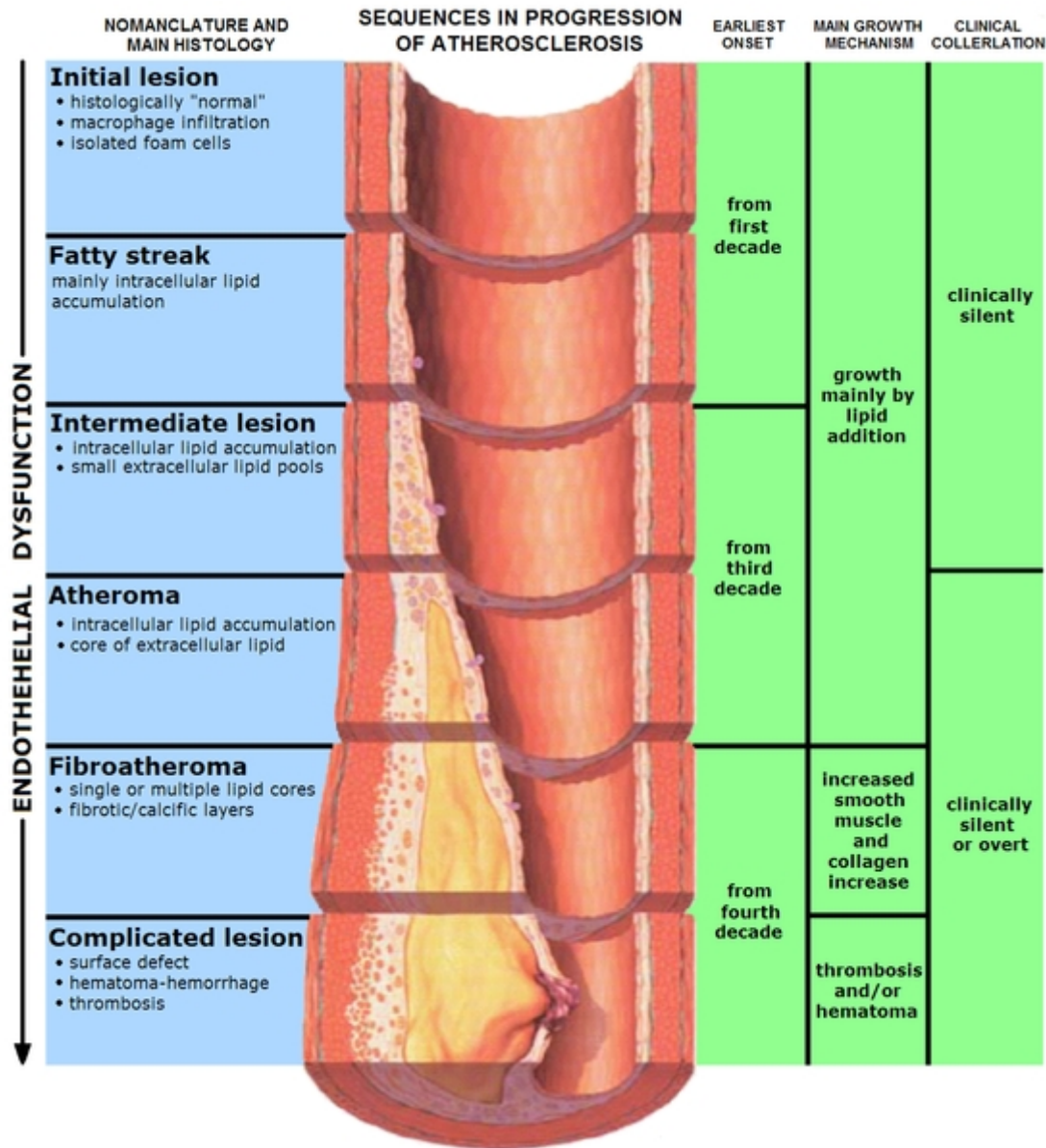
molto probabilmente IL TIPO DI SFORZO affrontabile dal paziente è proporzionale alla ostruzione e il dolore regredisce generalmente dopo una decina di minuti dalla cessazione della attività. NEL MOMENTO IN CUI SI ABBIA UNA ANGINA INSTABILE, generalmente SIGNIFICA CHE:

- L'ATEROMA SI È FESSURATO.
- SI STA FORMANDO UN TROMBO A LIVELLO DELL'ATEROMA PUÒ PORTARE ALLA OSTRUZIONE COMPLETA DEL VASO.

la situazione EVOLVE NELL'ARCO DI 6-12 ORE e può divenire MORTALE IN TEMPO BREVISSIMO.

la FESSURAZIONE avviene generalmente a livello della PERIFERIA DELLA PLACCA: questo avviene tipicamente per il maggiore stress che caratterizza l'impatto tra la crosta fibrosa e il sangue in arrivo.

- **FENOMENO EMORRAGICO ALL'INTERNO DELLA PLACCA:** si tratta di un fenomeno che si verifica tipicamente nella placca aterosclerotica e che è stato scoperto negli ultimi due anni; una rottura all'interno della placca stessa genera una emorragia che porta al rigonfiamento rapido della placca stessa fino alla ostruzione del vaso.

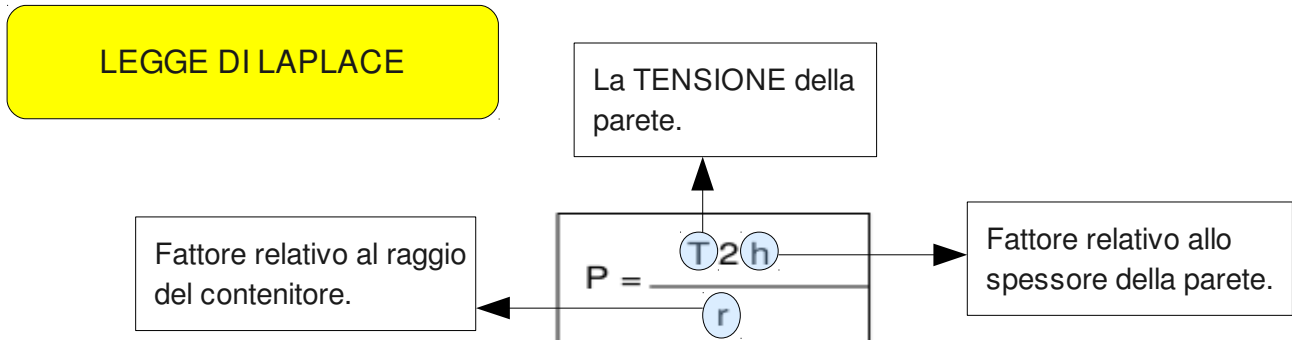


ALTRI FENOMENI ASSOCIATI ALL'ATEROMA ma non al suo diretto danneggiamento sono:

- **FORMAZIONE DI UN COAGULO A VALLE DELLA PLACCA:**
È possibile anche che si formi un COAGULO a VALLE DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA: tale formazione è legata ovviamente al moto turbolento che la placca stessa genera. Non si tratta del fenomeno maggiormente temuto dal punto di vista clinico in quanto la sua evoluzione è piuttosto lenta.
- **GLI ANEURISMI:**
si tratta di dilatazioni arteriose legate alla DEBOLEZZA DELLA PARETE

MUSCOLARE della arteria³.

- Traumatismi continui della tonaca media portano ad apoptosi delle cellule che li si collocano portando alla formazione di un aneurisma.
- La formazione dell'aneurisma è legata alla legge di Laplace per cui:



Possiamo esprimere l'equazione rispetto alla tensione esercitata sulla parete del vaso:

$$T = P \cdot r / 2h$$

quindi la tensione esercitata sulla parete del vaso è direttamente proporzionale alla pressione interna moltiplicata per il raggio e inversamente proporzionale allo spessore della parete. sarà quindi maggiormente probabile la formazione di aneurismi in arterie di grosso calibro dove:

- la pressione è maggiore.
- il raggio è maggiore.
- il rapporto tra parete e raggio è inferiore rispetto a quanto non avviene per vasi più periferici.

il netto cambiamento di diametro del vaso che SEGUE ALLA FORMAZIONE DELL'ANEURISMA genera:

- un moto TURBOLENTO.
- un incremento della TENSIONE ESERCITATA SUL VASO.
- La formazione di trombi a BULBO DI CIPOLLA: si tratta di trombi che vengono a formarsi in forma stratificata a livello dell'allargamento generato dall'aneurisma; l'accumulo di tali trombi può rendere l'aneurisma meno evidente ad esami radiologici.
- **CALCIFICAZIONE DELLA PARETE:** le placche confluiscono e tendono a formare depositi calcifici che irrigidiscono ulteriormente la parete del vaso portando ad un incremento della pressione differenziale.

LA INSTABILITÀ DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA:

Nella PLACCA ATEROSCLEROTICA sono presenti normalmente popolazioni cellulari MACROFAGICHE; queste cellule:

- fagocitano colesterolo e lipidi presenti nel centro poltaceo.
- Elaborano tali composti lipoproteici.
- Degenerano liberando nuovamente quanto fagocitato.

Ad un esame istologico della placca, troveremo questo tipo di cellule NON AL CENTRO

³ pazienti affetti da sindrome di marfan per esempio, malattia genetica a dominanza negativa, sono particolarmente soggetti a questi fenomeni.

POLTACEO dove la degenerazione è avvenuta E LE CELLULE SONO MORTE, MA IN PERIFERIA, SULLE SPALLE DELL'ATEROMA, qui si possono trovare anche dei linfociti. I macrofagi qui presenti:

1. si attivano IN PRESENZA DI LIPOPROTEINE A BASSO PESO MOLECOLARE che hanno potere INFIAMMATORIO.
2. il colesterolo OSSIDATO inoltre stimola tale fenomeno: una volta oltrepassata la tonaca intima il colesterolo, per diversi motivi, subisce fenomeni di PEROSSIDAZIONE.

Il fenomeno di per sé non è negativo, in quanto i macrofagi fagocitano la placca, ma è pericoloso dal punto di vista infiammatorio: i macrofagi hanno la capacità di liberare enzimi litici, in particolare TALI ENZIMI, che normalmente digeriscono la matrice extracellulare, GENERANO UN INDEBOLIMENTO DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA A LIVELLO DELLE SPALLE RENDENDOLA PIÙ INSTABILE⁴.

LA CURA DI OSTRUZIONI CORONARICHE:

generalmente le ostruzioni coronariche vengono trattate tramite coronaroplastica: si infila un piccolo catetere e si buca il trombo, tale catetere presenta un palloncino al suo apice il cui rigonfiamento a diverse atmosfere incrementa il diametro della arteria. Si inserisce quindi uno STENT, una rete metallica rigida, CHE TIENE APERTO IL VASO impedendo l'instaurarsi di fenomeni di natura trombotica.

DANNO INFIAMMATORIO DA ARTERITE:

IL DANNO INFIAMMATORIO che caratterizza dati tipi di placche aterosclerotiche può anche derivare da ARTERITI e ARTERIOLITI AUTOIMMUNI: si tratta di fenomeni che colpiscono arterie di piccolo calibro. RICORDIAMO:

- arterite temporale o malattia di Horton: si tratta di infiammazioni che si possono anche allargare a ARTERIE INTRACRANICHE:
 - interessa soprattutto i macrofagi.
 - si cura senza problemi con farmaci cortisonici.
 - se trascurata diviene mortale.
- arteriolite di kawasaki: tale patologia viene scatenata da UNA INFIAMMAZIONE che innesca una RISPOSTA AUTOIMMUNE rispetto all'endotelio arteriolare che viene distrutto causando seri problemi, Si tratta di una reazione alla esposizione di un SUPERANTIGENE da parte dell'endotelio stesso.

EMBOLIA:

si tratta di un fenomeno per cui un corpo estraneo viaggia a livello del circolo sanguifero, in particolare si parla di EMBOLIE:

- SOLIDE derivate generalmente da trombi o altri oggetti solidi.
- GASSOSE derivate dalla formazione di bolle di gas nel sangue.
- GRASSOSE legate alla liberazione di masse grasse derivate spesso da fratture ossee: generalmente si inietta etanolo per disciogliere l'embolo e il problema sparisce.
- LIQUIDE da liquido oleoso soprattutto: le sostanze oleose formano spesso delle grosse gocce che vanno ad intasare i vasi sanguiferi. Per questo motivo le iniezioni intramuscolari o sottocutanee non devono essere eseguite in vena in quanto il prodotto iniettato avrebbe come effetto collaterale una embolia liquida.

ENDOCARDITE BATTERICA COME CAUSA DI EMBOLIA SOLIDA:

⁴ La presenza di tali fenomeni ci spinge a considerare una terapia di tipi ANTINFIAMMATORIO per la patologia aterosclerotica onde evitare l'indebolimento delle placche stesse; d'altro canto una terapia antiossidante potrebbe andare a rallentare la formazione delle placche aterosclerotiche stesse.

Un notevole rischio è rappresentato dalla EMBOLIZZAZIONE DI MATERIALE SETTICO, quindi infetto, CHE INTERESSA LE VALVOLE CARDIACHE: questo si verifica soprattutto in caso di ENDOCARDITE cioè di INFEZIONE DELL'ENDOCARDIO, epitelio che riveste le cavità cardiache, nel momento in cui l'infiammazione riguardi le valvole cardiache. A seguito di questo tipo di patologia si possono avere SFRANGIAMENTI DELLA VALVOLA che possono portare a diversi quadri patologici. La endocardite spesso passa come misconosciuta in quanto viene scoperta troppo tardi; si manifesta molto spesso come:

- UNA FEBBRE ALTALENANTE di due o tre episodi ad eziologia non chiara.
- una ALTERAZIONE SEMPRE PIÙ CONSISTENTE DELLA CONFORMAZIONE VALVOLARE.

a livello clinico si distingue da infezioni di natura VIRALE per le diverse popolazioni leucocitarie presenti in circolo.

SI TRATTA DI UNA INFIAMMAZIONE BATTERICA CHE GENERA UN FENOMENO DI QUESTO TIPO:

- si formano PICCOLI COAGULI A LIVELLO DELLE VALVOLE CARDIACHE.
- Si sviluppano CITOCHINE INFIAMMATORIE che generano una trasformazione dell'endotelio che diviene PROTROMBOTICO:
 - non si formano trombi di grosse dimensioni in quanto la forza contrattile tende a romperli.
 - seguono spesso una via preferenziale che li può portare tramite l'aorta nelle zone cerebrali dove divengono molto pericolosi.

TROMBI AURICOLARI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE:

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE è una fibrillazione legata a fenomeni associati alla formazione di FOCOLAI ECTOPICI di FIBRILLAZIONE: alcune cellule muscolari miocardiche a seguito della alterazione del loro potenziale di membrana, ACQUISISCONO CAPACITÀ AUTOCONTRATTILE e COSTITUISCONO UN FOCOLAIO ECTOPICO. Da questo focolaio possono trarre origine EXTRASISTOLI cioè sistoli aggiuntive. Generalmente alla base di questo tipo di fenomeno si collocano:

- una stimolazione fisiologica legata a stress o assunzione eccessiva di caffeina.
- una stimolazione patologica legata ad una ISCHEMIA di una specifica parte del miocardio che rende le miocellule lisce maggiormente suscettibili a tale fenomeno.

CONSEGUENZE della FORMAZIONE DI QUESTO TIPO DI FOCOLAI sono legate alla AUTOCONTRAZIONE che può:

- INnescare LA STIMOLAZIONE DI ALTRE CELLULE che possono aver terminato il loro periodo refrattario.
- innescare uno stimolo ANTICIPATO, molto anticipato rispetto alla normalità: una cellula alterata in questo senso arriva a contrarsi anche 200-300 volte al minuto.
- Le alterazioni si propagano a catena e POSSONO INnescare NUMEROSI ALTRI FOCOALI DI FIBRILLAZIONE.

SI GENERA UN FENOMENO PER CUI OGNI CELLULA FINISCE PER CONTRARSI IN MODO DISORDINATO: l'atrio non si contrae più nonostante le numerosissime micro contrazioni che si generano.

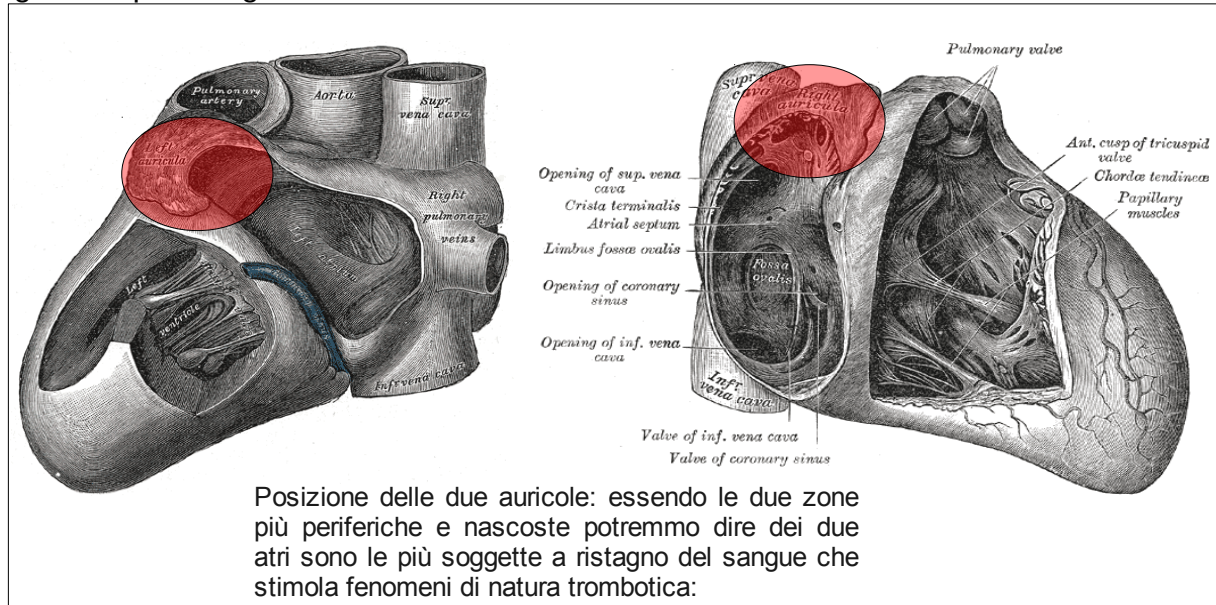
Tale patologia risulta facilmente individuabile IN QUANTO SI MANIFESTA IN UN POLSO IRREGOLARE legato al fatto che IMPULSI ATRIALI GENERATI CASUALMENTE POSSONO:

- raggiungere il nodo atrioventricolare.
- Portarsi al fascio di Hiss.
- Portare ad una contrazione aggiuntiva dei ventricoli.

GENERANDO DELLE CONTRAZIONI VENTRICOLARI ANORMALI.

LE AURICOLE E LA FORMAZIONE DI TROMBI:

LA MANCATA CONTRAZIONE ATRIALE porta ad UN ACCUMULO DI SANGUE A LIVELLO DELLE AURICOLE, regioni periferiche dell'atrio stesso, e si formano le CONDIZIONI PER UNA TROMBOSI ANCHE MOLTO GRAVE per cui si formano dei grossi coaguli che permangono nelle auricole.



Per questi pazienti si operano generalmente degli interventi di CARDIOVERSIONE che regolarizzano la situazione elettrica atriale e consentono una corretta contrazione; a seguito di una operazione di questo tipo il battito si regolarizza, ma la situazione può divenire pericolosa, infatti:

- l'atrio si contrae.
- il trombo si porta nel ventricolo.
- il ventricolo si contrae.
- il trombo accumulato nel tempo viene spinto verso l'esterno del cuore.
- il trombo, penetrato in circolo, può portarsi a livello di arterie vitali.

il passaggio da una auricola PASSIVA ad una auricola ATTIVA genera questo fenomeno embolico e per questo motivo i pazienti con fibrillazione atriale vengono curati con ANTICOAGULANTI.

LE PIASTRINE E LA TROMBOSI ARTERIOSA:

le piastrine sono fattori fondamentali per il controllo della coagulazione e contengono dei granuli detti:

- GRANULI ALFA.
- CORPI DENSI.

una piastrina attivata è capace di produrre UNA ENORME SERIE DI ESTROFLESSIONI che le consentono DI ADERIRE ALLA SUPERFICIE DEL VASO E DI OPERARE LA SUA AZIONE EMOSTATICA.

IL COAGULO:

si tratta di una massa di piastrine addensate in una maglia proteica che consente fondamentalmente l'emostasi. La formazione di questo tipo di massa è legato alla rottura dell'endotelio.

IL PROCESSO MOLECOLARE alla base della coagulazione è piuttosto complesso e si basa fundamentalmente sulla presenza di:

- PIASTRINE.
- FATTORE DI VON WILLEBRAND in complesso con IL FATTORE VIII della coagulazione: si tratta di fattori proteici circolanti.

Nel momento in cui l'endotelio viene leso:

- IL FATTORE DI VON WILLEBRAND SI STACCA DAL FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE.
- si attiva.
- si ASSOCIA AD UNA MOLECOLA DETTA GP1b/IX espressa dalle piastrine.

MODIFICANDO IL FENOTIPO DELLA PIASTRINA E ATTIVANDO LA FORMAZIONE DEL COAGULO.

Tutto quanto descritto finora relativamente a questo fenomeno avviene in modo PASSIVO: si tratta infatti di trasformazioni steriche delle molecole coinvolte, in particolare il fattore di von willebrand, che consentono la INTERAZIONE PASSIVA TRA QUESTE STESSE MOLECOLE. Questo è tanto vero che il plasma che bagna la parete del vaso che ha subito modificazioni, interagisce con il collagene esposto in modo diretto, la interazione non necessita di fenomeni di attivazione specifici, CHE RICHIEDEREBBERO UN TEMPO DI ATTIVAZIONE.

fundamentalmente quindi il fenomeno finora descritto avviene:

- PASSIVAMENTE.
- RAPIDAMENTE.

LA ATTIVAZIONE PIASTRINICA:

a seguito della loro attivazione, tali molecole subiscono delle modificazioni notevoli. Fundamentalmente tutto il processo di attivazione si giostra su tre fasi:

- ADESIONE: si tratta di un fenomeno di aggregazione molto più consistente rispetto alla iniziale relazione piastrina-collagene.
- RELEASE REACTION: si tratta di una reazione di rilascio consistente tramite cui la piastrina comincia a secernere una serie di fattori; in particolare distinguiamo:
 1. degranulazione che si estrinseca nella esocitosi di quanto contenuto nei granuli della piastrina.
 2. sintesi di derivati delle prostaglandine, non è un processo di degranulazione vero e proprio, ma un semplice rilascio di fattori che attraversano la membrana vista soprattutto la loro struttura lipidica.
 3. espressione del PF3: platelet factor 3 che consente la attivazione della cascata coagulativa.
- AGGREGAZIONE delle piastrine che si associano tra loro tramite appositi ponti molecolari

il processo di attivazione si svolge fundamentalmente in questo modo:

- IL FATTORE DI VON WILLEBRAND, liberato, si lega ad un fattore piastrinico di membrana GLICOPROTEICO detto GPIb/IX; tale fattore è molto diffuso, si contano 15000 molecole per ciascuna piastrina.
- il fattore si attiva e innesca una pathway intracellulare che incrementa le concentrazioni citoplasmatiche di calcio:
 - attivando i depositi intracellulari, cioè il reticolo endoplasmico.
 - attiva la apertura di canali ionici esterni incrementando l'ingresso di calcio nella cellula.
- l'ingresso di calcio attiva:

- la FOSFOLIPASI A2 che ATTIVA LA VIA DI PRODUZIONE E RILASCIO DI TROMBOSSANI.
- la PROTEIN CHINASI C; questa molecola a sua volta attiva tre processi fondamentali:
 - il platlet factor 3: si tratta di una molecola fondamentale nei processi di coagulazione.
 - il rilascio del contenuto dei granuli piastrinici; questi granuli contengono fondamentalmente:
 - istamina.
 - serotonina.
 - ADP.
 - adrenalina e noradrenalina.
 - fosforila la GLICOPROTEINA eterodimerica IIb/IIIa, si tratta anche in questo caso di un fattore molto presente, anche in numero di 8000 unità per piastrina: è una molecola di ADESIONE molto importante, è responsabile infatti dei processi di adesione della piastrina alla parete del vaso sanguifero.

LA GLICOPROTEINA IIB/IIIA:

Si tratta di una PROTEINA FONDAMENTALE e svolge diverse funzioni.

FUNZIONE ADESIVA:

Tale proteina ATTIVATA diviene capace di LEGARSI AD UN TRIPEPTIDE composto in particolare di:

- arginina.
- glicina.
- aspartato.

IL COMPLESSO sulla base delle sigle amminoacidiche viene definito RSD: tale tripletta È PRESENTE SULLA GRAN PARTE DELLE MOLECOLE DELLA MATRICE EXTRACELLULARE e la sua presenza consente alla piastrina di ancorarsi alla matrice stessa.

FUNZIONE RECETTORIALE:

questa proteina funge anche da MECCANISMO RECETTORIALE: una volta attivata si associa infatti a filamenti actinici intracellulari e consente una adesione molto stretta della piastrina alla matrice e alla parete del vaso; inoltre tramite processi contrattili, la piastrina diviene capace di interagire fisicamente con la regione lesa.

FUNZIONE AGGREGANTE:

questa molecola svolge, sulla base delle caratteristiche sopra descritte, anche un ruolo di PONTE ADESIVO tra le diverse piastrine, infatti:

- DA UN LATO LA MOLECOLA È LEGATA ALLE PROTEINE DELLA MATRICE tramite la sequenza RSD.
- DALL'ALTRO LA GLICOPROTEINA È ASSOCIATA A MOLECOLE CITOSCHELETRICHE.

quindi STIMOLA LA AGGREGAZIONE DI PIÙ PIASTRINE AD UNA SEQUENZA PROTEICA ancorandole tra loro.

FUNZIONE STIMOLANTE LA CONTRAZIONE:

Tale molecola attiva una TIROSIN CHINASI che stimola la CONTRAZIONE DELLE FIBRE ACTOMIOSINICHE INTRACELLULARI e quindi LA RETRAZIONE DEL COAGULO.

IL RUOLO DELLE CELLULE ENDOTELIALI:

Come noto le cellule endoteliali integre producono molecole anticoagulanti molto importanti, in particolare ricordiamo:

- **PROSTACICLINA o PGI₂⁵**: tale molecola viene prodotta in modo COSTITUTIVO dalle cellule endoteliali, si tratta di un lipide che:
 - passa attraverso la membrana delle piastrine.
 - incrementa le concentrazioni di cAMP intrapiastrinico.L'AMP CICLICO BLOCCA L'INGRESSO DI CALCIO ESSENZIALE ALLA ATTIVAZIONE DEL PROCESSO DI COAGULAZIONE: dove sia presente prostaciclina quindi la attivazione piastrinica non avviene.
- **OSSIDO NITRICO o NO^o**: tale molecola è fondamentale nella inattivazione della mobilitazione del calcio intracellulare a livello delle piastrine, agisce infatti bloccando l'ingresso di calcio dall'esterno della cellula.

LE MOLECOLE DI ADESIONE DELLE PIASTRINE:

tali molecole sono fondamentalmente due:

- GPIb/IX il cui ligando è il fattore di WON WILLEBRAND ATTIVO. La deficienza genetica di questa proteina porta ad una patologia rara, la SINDROME DI BERNARD SOULIER.
- GPIIb/IIIa il cui ligando, come visto in precedenza, è molto vario. La mancanza genetica di questo tipo di molecola causa la TROMBOSTENIA DI GLANZMANN, una sindrome che da debolezza patologica del trombo.

antagonisti della GPIIb/IIIa sono spesso utilizzati come efficaci antitrombotici, si utilizzano soprattutto durante interventi di angioplastica delle coronarie. Si tratta in ogni caso di una misura di urgenza, non possono essere utilizzate in forma di terapia.

LA CONTRAZIONE PIASTRINICA:

fondamentalmente il processo di contrazione piastrinica si basa sul rilascio di trombossani; in particolare possiamo individuare una via di sintesi di questo tipo:

- L'ACIDO ARACHIDONICO, distaccato dalla parete grazie alla azione della fosfolipasi A₂, viene liberato nella cellula.
- SI ATTIVA LA COX1: si tratta di una cicloossigenasi costitutiva presente nella piastrina⁶.
- VENGONO SINTETIZZATI ENDOPEROSSIDI CICLICI intermedi.
- tali endoperossidi divengono substrato della TROMBOSSANO SINTETASI che sintetizza, appunto, trombossani.

fondamentalmente il trombossano:

- SUPERATTIVA LA PIASTRINA.
- rende possibile LA ADESIONE DELLA STESSA ALLA SUPERFICIE DEL VASO.
- INCREMENTA LA ATTIVAZIONE DI ALTRE PIASTRINE.
- VIENE ESPRESSA UNA GRANDE QUANTITÀ DI PF₃ CHE STIMOLA LA COAGULAZIONE.

⁵ è possibile utilizzare tale molecola a livello terapeutico nonostante le difficoltà di somministrazione legate alla sua natura lipidica.

⁶ chiaramente non sarebbe possibile per la piastrina, non possedendo nucleo, utilizzare una COX inducibile.

- COX2 inducibile.

di conseguenza oltre a produrre sempre prostaciclina, possono anche indurre un incremento della sua produzione. La prostaciclina agisce:

- incrementando le concentrazioni di cAMP nella piastrina.
- bloccando la PKC e quindi inibendo fenomeni di reazione.

Qualche anno fa vennero prodotti FARMACI ANTI COX2 specifici: si tratta di farmaci capaci nello specifico di bloccare la COX2, enzima inducibile, tali farmaci si pensava fossero utili nell'evitare i problemi legati agli effetti collaterali dei FANS, in particolare in relazione alla inibizione della produzione di muco gastrico, processo COX1 dipendente. Questi farmaci quindi avrebbero potuto:

- TRATTARE LE VARIE SINTOMATOLOGIE INFIAMMATORIE che si basano sulla induzione leucocitaria strettamente legata alla COX2.
- EVITARE I SINTOMI SGRADEVOLI DEI FANS come la inibizione della COX1 sulla produzione di muco gastrico.

questi farmaci PRESENTARONO TUTTAVIA DEGLI EFFETTI COLLATERALI MOLTO PERICOLOSI: la COX2 È INFATTI FONDAMENTALE NELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE DELLE CELLULE ENDOTELIALI, a seguito di tale inibizione veniva meno tale azione e i pazienti andavano incontro ad un notevole incremento del rischio di infarto.

LA TERAPIA CON ASPIRINA

in particolare si utilizza la cardioaspirina, si tratta di un aspirina con quantità di principio attivo 5 volte inferiori; in ogni caso la terapia con aspirina condivide i limiti e le controindicazione di tutti i FANS che, come sappiamo, inibiscono entrambe le cicloossigenasi. Per quanto riguarda la terapia anticoagulante con aspirina possiamo distinguere due effetti:

- A DOSI ALTE: si ha chiaramente una inibizione della attività piastrinica, ma anche una elevata inibizione della produzione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali.
- A DOSI BASSE tale farmaco assume una funzione differente:
 - a seguito della ingestione viene portato a livello intestinale e assorbito.
 - penetra nel circolo portale dove passa una enorme quantità di piastrine che SUBISCE L'EFFETTO DELL'ACIDO ACETILSALICIDICO e BLOCCA in modo irreversibile LA PRODUZIONE DI TROMBOSSANO.
 - il sangue PASSA attraverso il circolo epatico e l'acido acetilsalicydico si DISPERDE NEL GRANDE CIRCOLO DILUENDOSI IN MODO CONSIDEREVOLE.

La aspirina quindi dal punto di vista quantitativo risulta fortemente diluita e NON ALTERA QUINDI LA RISPOSTA ENDOTELIALE quantomeno non a livelli significativi.

L'ASPIRINA è efficace nella TROMBOSI ARTERIOSA, non sulla trombosi venosa: si tratta di un dato clinico, non ne conosciamo il motivo vero e propri; tuttavia, noto questo tipo di fenomeno, possiamo intuire che:

- l'attivazione piastrinica è fondamentale nei fenomeni di trombosi arteriosa.
- il sistema della coagulazione è fondamentale per la trombosi venosa.

INIBIZIONE DELLA FOSFODIESTERASI:

come sappiamo una lunga serie di MEDIATORI può INFLUIRE IN MODO CONSIDEREVOLE SU QUESTE PATHWAY; le interazioni possono essere associate a:

- G PROTEINS ATTIVATORIE che attivano vie di incremento delle concentrazioni di calcio nella cellula e quindi attivano i processi di coagulazione.

- **G PROTEINS INIBITORIE** che stimolano l'AMP ciclico che a sua volta blocca la attivazione piastrinica; composti che possono portare a questo tipo di fenomeni sono:
 - LA PROSTACICLINA secreta, come noto, direttamente dalle cellule endoteliali.
 - IL DIPIRIDAMOLO, noto a livello commerciale come PERSANTIN: si tratta di un farmaco che porta di fatto al BLOCCO DELLA FOSFODIESTERASI che IDROLIZZA L'AMP ciclico, di fatto PROLUNGA L'EFFETTO di tale mediatore inibente. Si tratta di una alternativa alla aspirina in pazienti che non la possono assumere.
 - AZIONE DIRETTA DI UNA G protein INIBENTE.

L'ADP:

tra gli attivatori delle piastrine ricordiamo l'ADP stesso, contenuto nei granuli delle piastrine: alcuni farmaci sono capaci di agire sul modello dell'ADP stesso, RICORDIAMO:

- ticlopidrina noto a livello commerciale come ticlid.
- clopidogrel.

OSSIDO NITRICO o NO°:

fondamentalmente tale composto presenta due recettori e agisce in due modi distinti:

- da un lato ATTIVA L'ADENIL CICLASI e presenta quindi una azione tipicamente INIBENTE.
- dall'altro ha AZIONE INIBENTE DIRETTA tramite la attivazione di G proteins.

I GRANULI PIASTRINICI:

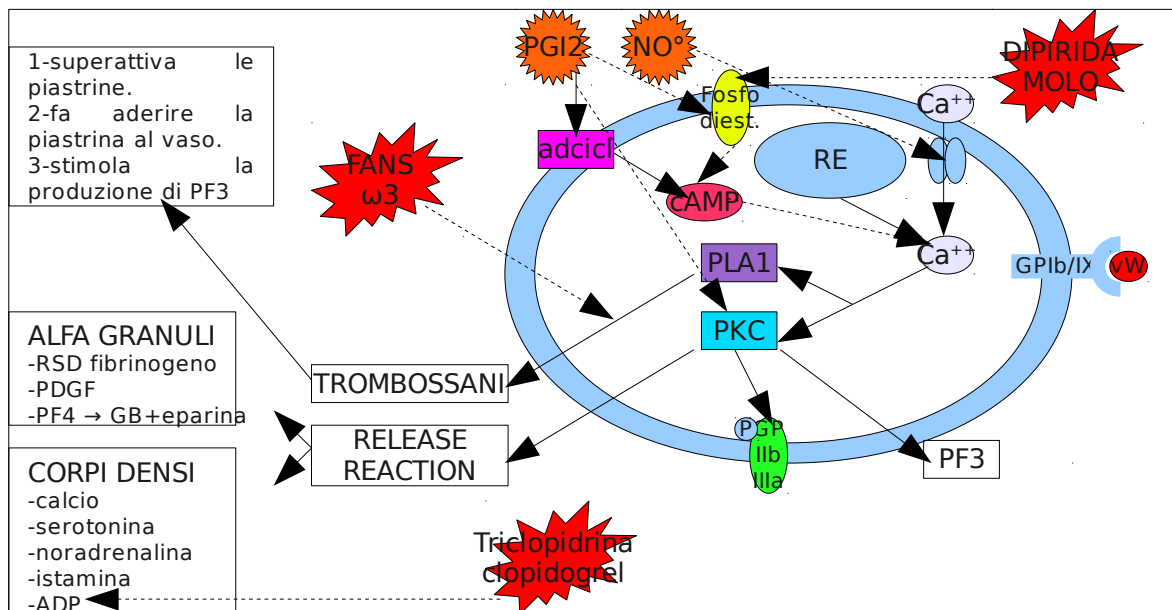
i granuli delle piastrine sappiamo sono essenziali per la superattivazione piastrinica e non solo:

- ALFA GRANULI in particolare contengono:
 - RGD FIBRINOGENO: il fibrinogeno, oltre che nella sua forma circolante, si trova anche nei granuli delle piastrine; a differenza della forma circolante, questo tipo di fibrinogeno contiene numerose sequenze RGD compatibili con la proteina GPIIIB/IIA; fondamentalmente tali molecole, come accennato in precedenza, creano dei ponti interpiastrinici in associazione a molecole complesse della matrice.
 - PDGF platelet derived growth factor: si tratta di un fattore il cui rilascio stimola la migrazione e la trasformazione delle cellule muscolari lisce nella formazione dell'ATEROMA.
 - PF4: platelet factor 4, si tratta di una CHEMOCHINA che fondamentalmente:
 - ATTIRA I GLOBULI BIANCHI che MIGRANO NEL FOCOLAIO TROMBOTICO, questo è fondamentale per IL RIMANEGGIAMENTO DEL TROMBO e la sua MODIFICAZIONE VERSO LA GUARIGIONE, si tratta di un meccanismo che consente di ripulire di fatto il coagulo.
 - Si associa alla EPARINA.
 - Può associarsi alla membrana della piastrina in situazioni patologiche.
- CORPI DENSII: tali granuli sono ricchi di:
 - CALCIO.
 - SEROTONINA.
 - NORADRENALINA.
 - ISTAMINA.
 - ADP.

Tutti questi fattori hanno FUNZIONE ATTIVANTE rispetto a:

- PIASTRINE.

○ FIBROCELLULE MUSCOLARI LISCE DEL VASO SANGUIFERO.
LO SPASMO VASALE si spiega quindi sulla base della ATTIVITÀ PIASTRINICA e in



È possibile determinare quanto di fatto sia significativo LO SPASMO VASALE rispetto alla funzionalità del circolo coronarico; in particolare possiamo valutare il rapporto tra FLUSSO e DIAMETRO nelle ARTERIE CORONARIE in condizioni differenti:

- si inserisce un palloncino per angioplastica nelle coronarie di un cane, in particolare nella parte iniziale della coronaria stessa.
- si misura il flusso A VALLE DEL PALLONCINO in relazione alla diversa riduzione del diametro.

Possiamo a questo punto costruire un GRAFICO FLUSSO-DIAMETRO:

- IN ASSENZA DI VASODILATATORI si parte da un certo flusso che:
 - si mantiene a livelli pressoché costanti per un certo periodo, anche per occlusioni del 75%.
 - cala all'improvviso con la occlusione del vaso.
- IN PRESENZA DI ADENOSINA, potente vasodilatatore, il calo del FLUSSO in proporzione alla occlusione È DECISAMENTE PIÙ CONSISTENTE; ricordiamo che:
 - si parte da un flusso di base decisamente più elevato vista la azione della adenosina.
 - Già ad una riduzione del 25% del diametro del vaso si assiste ad un netto calo del flusso a valle della ostruzione.

Questo comportamento è legato fondamentalmente alla COMPLIANZA DEL MICROCIRCOLO CORONARICO, in particolare:

- in una situazione normale man mano che si restringe il lume del vaso, incrementa la compliance del MICROCIRCOLO che si dilata MANTENENDO IL FLUSSO A LIVELLI COSTANTI.
- Nel momento in cui siano presenti forti fattori di vasodilatazione, ovviamente LA DILATAZIONE DEL MICROCIRCOLO NON PUÒ AUMENTARE ULTERIORMENTE.

Il medesimo esperimento è stato poi condotto in presenza di anticorpi anti GPIIb/IIIa, inibitori completi della adesione piastrinica, in presenza di tale fattore, NON SONO POSSIBILI FENOMENI DI DEGRANULAZIONE, quindi:

- NETTA INIBIZIONE DELLA ADESIONE DELLE PIASTRINE.
- SI HA UN CALO DELLA COMPLIANCE DEL MICROCIRCOLO A VALLE CHE NON SI CONTRAE PIÙ.

A dimostrazione della importanza fondamentale di fattori piastrinici nel vasospasmo da lesione.

La sintomatologia della OSTRUZIONE CORONARICA quindi È LEGATA A DUE FATTORI fondamentalmente:

- IL LIVELLO DELLA OCCLUSIONE ATEROSCLEROTICA.
- IL LIVELLO DI COMPLIANCE DEL MICROCIRCOLO A VALLE.

Appare quindi evidente che

- a parità di danno, la sintomatologia può essere molto differente.
- La stenosi viene operata generalmente se la ostruzione supera il 50-60% in quanto la COMPLIANCE è generalmente sufficiente a garantire una adeguata vascolarizzazione del tessuto cardiaco.
- Anche nella ANGINA STABILE si possono riscontrare delle variazioni sintomatologiche CHE SONO LEGATE PRINCIPALMENTE ALLA COMPLIANCE DEL MICROCIRCOLO.
- LA ANGINA DI PRINZMENTAL o SINDROME X: si tratta di una patologia anginosa nella quale ANCHE IN ASSENZA O SCARSEZZA DI PLACCHE, SI HA UNA SINTOMATOLOGIA ANGINOSA GRAVISSIMA che può portare anche a PERDITA DI TESSUTO MIOCARDICO. Tale patologia presenta unicamente una BASE FUNZIONALE IN QUANTO È LEGATA AD UN IPERSPASMO DELLE STRUTTURE VASCOLARI DEL MICROCIRCOLO. Si tratta di una patologia:
 - relativamente frequente.
 - Che viene curata spesso con ANTISPASTICI.

RUOLO DELLE PIASTRINE NELLA PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI:

Sappiamo oggi che le PIASTRINE presentano meccanismi di attivazione fondamentalmente LEGATI A FATTORI DI NATURA INFIAMMATORIA, in particolare ricordiamo che fattori quali:

- fumo.
- iperinsulinemia.
- diabete II.
- iperomocisteinemia.

Sono PEROSSIDANTI e ATTIVANTI LE PIASTRINE. Dal punto di vista del sistema delle molecole attive dal punto di vista IMMUNITARIO le piastrine esprimono due molecole fondamentali:

- CD40L in forma solubile.
- IL-1.

questo rilascio determina sulle CELLULE ENDOTELIALI una ATTIVAZIONE tale per cui vengono rilasciati RADICALI DELL'OSSIGENO CHE ATTIVANO I MACROFAGI NELLO SPAZIO EXTRAVASALE, che incrementano il rischio di DANNI DI NATURA INFIAMMATORIA e quindi di natura ATEROSCLEROTICA.

CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO DELLE PLACCHE ATEROSCLEROTICHE:

come appena accennato è possibile prevenire la formazione di placche di natura aterosclerotica tramite l'utilizzo di farmaci ad attività antiplastrinica e antitrombotica, tuttavia è significativo ricordare il fatto che una forte percentuale delle PLACCHE ATEROSCLEROTICHE DIVIENE EMORRAGICA e proprio il suo gonfiarsi può divenire causa di ostruzione vasale. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a terapie antitrombotiche e anticoagulanti:

- il 60% beneficia di questo tipo di terapia.
- il 40% dei pazienti muore, forse proprio perché L'UTILIZZO DI TALI FARMACI PUÒ INCREMENTARE IL RISCHIO DI COMPLICAZIONI EMORRAGICHE DELLA

PLACCA STRESSA.

LE TROMBOSI VENOSE E LA COAGULAZIONE:

Come abbiamo accennato in precedenza, la trombosi venosa è strettamente associata alla ATTIVITÀ DEL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE piuttosto che alle piastrine; in ogni caso tale sistema necessita di una ATTIVAZIONE.

La complicazione più tipica della TROMBOSI VENOSA è in ogni caso la EMBOLIA POLMONARE: generalmente il trombo formatosi a livello VENOSO si rompe e si porta all'atrio destro dal quale si porta al polmone dove può ostruire parte del circolo polmonare generando un efflusso di liquidi a livello delle strutture alveolari.

IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE:

possiamo dire che fondamentalmente il sistema della coagulazione può essere attivato in due modi distinti:

- VIA INTRINSECA che utilizza solo fattori presenti nel sangue.
- VIA ESTRINSECA che necessita di fattori presenti anche nella parete vasale.

nella via ESTRINSECA gioca un ruolo fondamentale il TISSUE FACTOR: si tratta di una TROMBOPLASTINA TISSUTALE, differente da quella plasmatica vista in precedenza.

Fondamentalmente possiamo distinguere:

VIA INTRINSECA:

si tratta della via che origina a seguito e per la attivazione unicamente di fattori di natura plasmatica in questo modo:

- **FATTORE XII o di Hageman**; VIENE DETTO ANCHE FATTORE CONTATTO: riconosce come superfici estranee tutto quanto non sia presente nel sangue e a seguito di contatto con superfici non riconosciute, MUTA LA SUA CONFORMAZIONE. In vitro questo fenomeno avviene per semplice contatto con la superficie della provetta, in vivo fattori di attivazione possono essere per esempio:
 - collagene.
 - piastrine attivate.
- **Il fattore XI.**
- **fattore IX.**
- **Fattore X**, si innesca a questo punto la via finale comune.

Si attiva a questo punto la VIA FINALE COMUNE.

VIA ESTRINSECA:

- **IL FATTORE TISSUTALE** porta alla attivazione del **fattore VII**.
- in presenza di calcio **IL FATTORE VII** attiva il **FATTORE X**.

Analogamente alla via intrinseca, a questo punto si innesca la VIA FINALE COMUNE.

LA TROMBOPLASMINA PLASMATICA:

si tratta di un fattore composito essenziale a garantire la attivazione del fattore X della coagulazione e garantire la attivazione della via finale comune. Il platlet factor 3 è IL COLLEGAMENTO FONDAMENTALE TRA LA ATTIVAZIONE PIASTRINICA E LA CASCATA COAGULATIVA VERA E PROPRIA; fondamentalmente possiamo dire che il sistema della coagulazione si attiva in questo modo:

- si attiva il PF3.
- Al PF3 si associa il fattore VIII della coagulazione.
- il fattore VIII, attivato, diviene a sua volta capace di legare e attivare un complesso di due fattori:
 - fattore IX che in presenza di CALCIO attiva il
 - fattore X.

Il complesso dei fattori PF3-VIII-IX-X viene definito TROMBOPLASMINA PLASMATICA o

ACCELLERINA: la sua funzione è infatti quella di accelerare il processo di ATTIVAZIONE DEL FATTORE X DA PARTE DEL FATTORE IX.

- TALE ACCELERAZIONE È INDISPENSABILE IN VIVO e questo è dimostrato dal fatto che la deficienza genetica del fattore VIII della coagulazione definisce la EMOFILIA DI TIPO A: si tratta di una malattia della coagulazione molto grave, pazienti con emofilia di tipo A possono morire di emorragie che normalmente non darebbero problemi considerevoli. LA TROMBOPLASTINA PLASMATICA è essenziale per garantire una attivazione SPECIFICA in un dato luogo e in un dato momento DEL PROCESSO DI COAGULAZIONE.
- In vitro la coagulazione funziona anche senza il fattore VIII: questo è dovuto al fatto che l'incontro tra il fattori IX e X risulta in vitro possibile vista la assenza di scorrimento del sangue.

INOLTRE IN VIVO I FATTORI VIII e DI VON WILLEBRAND sono strettamente associati tra loro:

- IL FATTORE VIII protegge il fattore di von willebrand dalla inattivazione.
- IL FATTORE DI VON WILLEBRAND protegge il fattore VIII dalla inattivazione.

Di conseguenza in mancanza di uno dei due fattori descritti, si ha una INATTIVAZIONE GENERALIZZATA DI ENTRAMBI e di conseguenza LA ATTIVAZIONE DELLA VIA COAGULATIVA DIVIENE PRATICAMENTE IMPOSSIBILE.

EMOFILIA DI TIPO A e ARTROSI DELL'ANCA:

normalmente un paziente emofiliaco grave, a 20 anni è impossibilitato all'uso delle gambe, questo è legato al fatto che durante gli stress fisici le grandi articolazioni subiscono numerosi stress lesivi rispetto ai capillari che le irrorano.

- In un paziente normale il PROCESSO COAGULATIVO è RAPIDO.
- In un paziente EMOFILIACO il processo È LENTO e genera quello che viene definito EMARTRO o versamento di sangue nella articolazione. tale emartro viene risolto grazie all'intervento di cellule bianche, soprattutto macrofagiche, che ripuliscono l'ambiente articolare, ma questo sistema è efficiente in persone sane, dove i casi di EMARTRO SONO RELATIVAMENTE RARI. Nei pazienti emofiliaci:
 - I TRAUMI E I DANNI ARTICOLARI SONO CONTINUI.
 - SI FORMANO DELLE CICATRICI INFIAMMATORIE.

All'incirca a 20 anni la entità dei danni è tale da generare problemi tali da forzare il paziente alla sedia a rotelle.

TERAPIA DELLA EMOFILIA DI TIPO A:

fondamentalmente oggi è possibile produrre in laboratorio qualsiasi tipo di proteina, sarebbe quindi possibile, sulla carta, produrre anche il fattore VIII della coagulazione, in questo caso:

- se l'individuo presenta un problema legato alla produzione del fattore VIII della coagulazione, allora sarà sufficiente la sua somministrazione.
- se l'individuo invece non produce il fattore VIII, questo viene riconosciuto come NON SELF, di conseguenza:
 - alla prima somministrazione si ottiene un effetto.
 - Alla seconda somministrazione si ottiene una risposta immunitaria tale da eliminare completamente la proteina in questione.

Per risolvere tale problema è possibile indurre nei pazienti una tolleranza immunitaria: si somministrano piccole dosi di antigene via via crescenti; un tempo si utilizzava del plasma prelevato da pazienti sani, con ovvi problemi legati al dosaggio e alla somministrazione, oggi si utilizza l'antigene puro. In alternativa è possibile utilizzare anche TERAPIE DI NATURA GENICA:

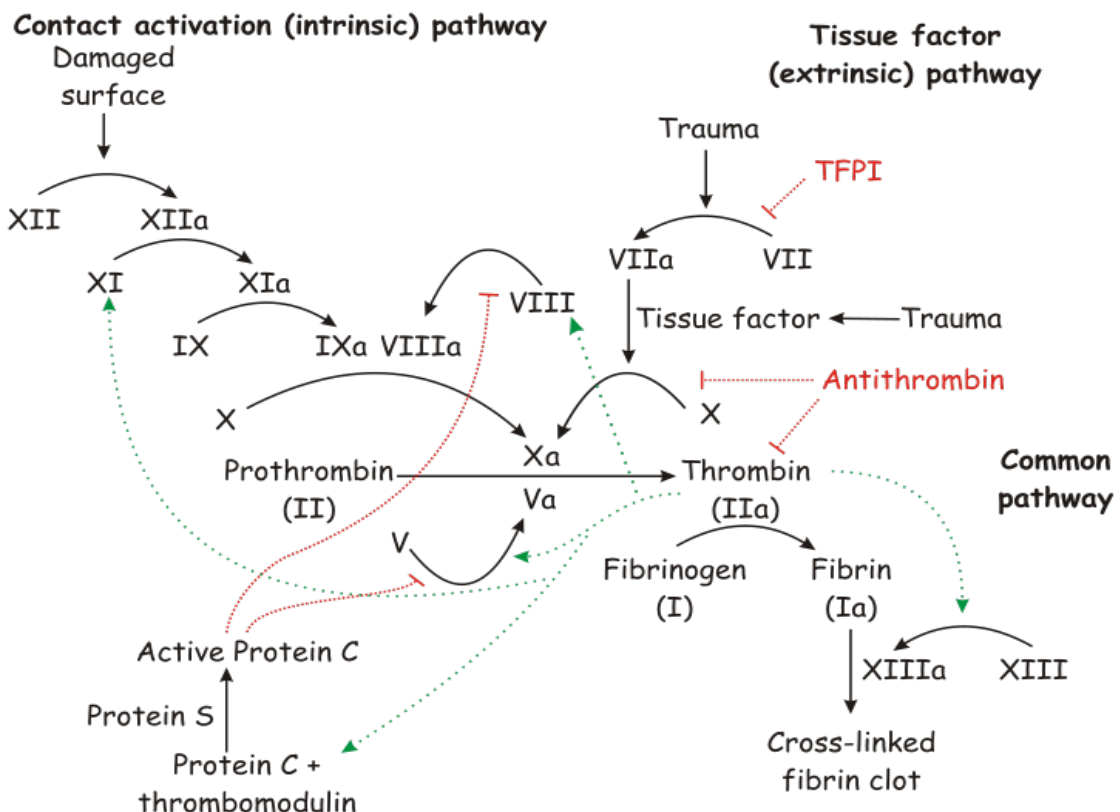
- si prepara un virus che veicoli la proteina in questione.
- Lo si fa entrare in contatto con la cellula epatica.
- La cellula epatica lo integra nel suo genoma.

- La cellula comincia ad esprimere tale proteina.

Chiaramente si avranno dei problemi di natura immunitaria, ma questi possono essere bypassati tramite apposite tecniche.

VIA FINALE COMUNE:

- interviene anche in questo caso una **ACCELERINA** formata in questo caso da **CALCIO E FATTORE V** che, in presenza di calcio, CONSENTE LA ATTIVAZIONE DELLA **PROTROMBINA** in **TROMBINA** da parte del **FATTORE X**; tale attivazione provoca la liberazione dei frammenti TF 1 e 2 dalla trombina stessa.
- LA **TROMBINA** attiva il **FIBRINOGENO** a **FIBRINA**; tale attivazione provoca la liberazione dei frammenti FP A e B dal fibrinogeno.
- la **FIBRINA** attiva il **FATTORE XIII** che agendo sulla FIBRINA STESSA GENERA UNA **FIBRINA INSOLUBILE**.



La complessità di questa via si fonda fondamentalmente su tre fattori:

- più una via è complessa più è finemente regolabile.
- Si tratta di una via **COMPLETAMENTE ENZIMATICA** che si fonda quindi su un **MECCANISMO DI MOLTIPLICAZIONE E AMPLIFICAZIONE** per il quale ogni singolo fattore attiva i fattori successivi.

La possibilità che, alla mancanza di uno dei fattori, sia possibile comunque un fenomeno coagulativo, anche se non efficiente al 100%.

LA FORMAZIONE DEL COAGULO:

la formazione del coagulo generalmente avviene in questo modo:

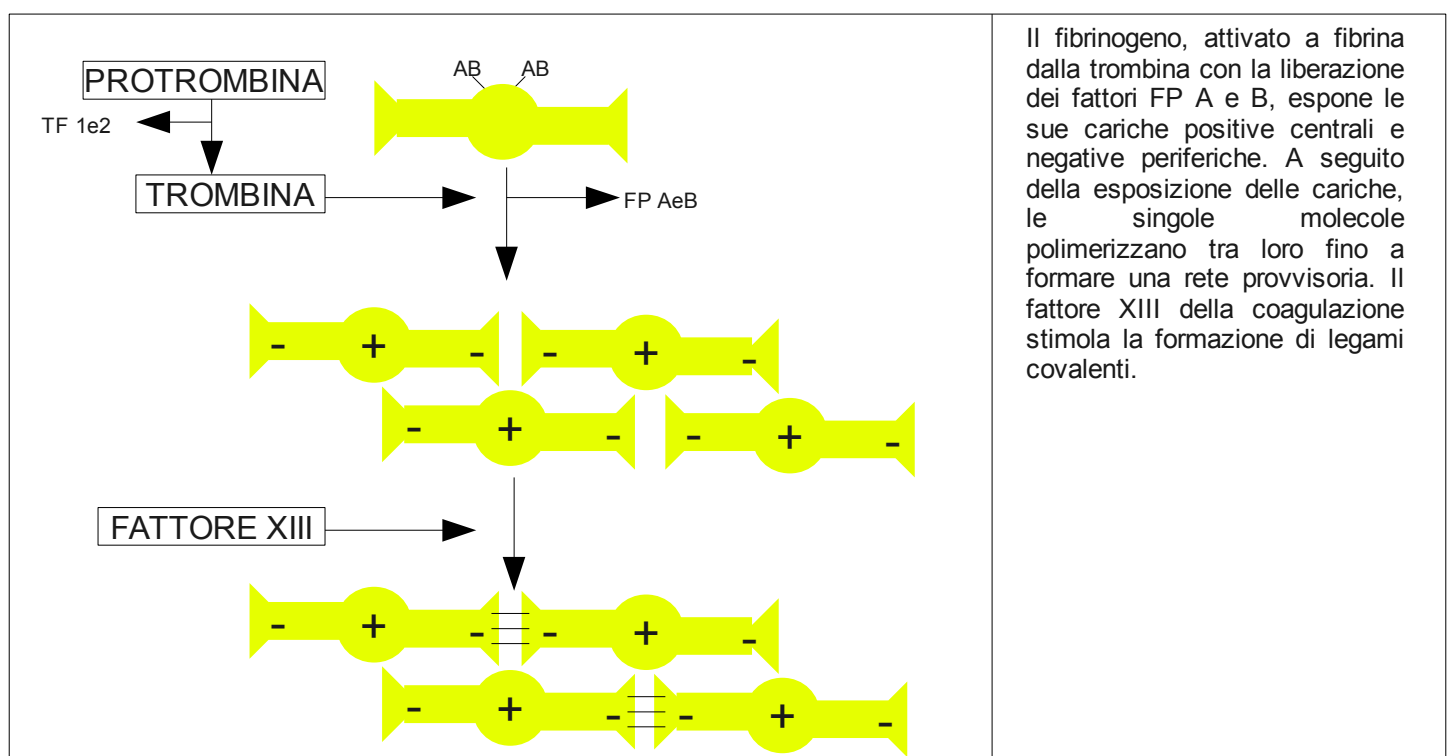
- la trombina agisce sul monomero di fibrinogeno eliminandone alcune parti fondamentali in situazioni di inattivazione a **NASCONDERE LE CARICHE POSITIVE POSTE SULLA SUPERFICIE DELLA MOLECOLA**.
- LE CARICHE POSITIVE, esposte, portano alla polarizzazione della molecola

chiaramente:

- la parte centrale della molecola diviene positiva.
- La parte periferica diviene negativa.
- le molecole di FIBRINA ATTIVATE si associano sulla base della DISPOSIZIONE DELLE CARICHE:
 - il centro della molecola, essendo positivo, attira le parti periferiche, negative, di altre molecole.
 - le estremità attraggono con la loro carica negativa il centro, positivo, di altre molecole.

In questo modo le diverse molecole di fibrina si impilano fino a formare una RETE.

- INTERVIENE A QUESTO PUNTO IL FATTORE TREDICESIMO DELLA COAGULAZIONE CHE RENDE POSSIBILE LA ADESIONE COVALENTE TRA LE



IL CALCIO NELLA COAGULAZIONE:

si tratta di un composto essenziale nei fenomeni di coagulazione, in particolare ricordiamo che:

- A LIVELLO CLINICO nel momento in cui sia necessario non far coagulare il sangue si utilizza una miscela detta ACD: ACIDO CITRICO e DESTROSIO; l'acido citrico, in virtù delle sue due cariche negative, chela il calcio e ne impedisce la azione.
- FATTORI QUALI TROMBINA, fattore VII, fattore IX e fattore X sono fattori VITAMINA K DIPENDENTI cioè FATTORI CHELANTI IL CALCIO; ricordiamo infatti che:
 - la vitamina K è quel fattore che consente la GAMMA CARBOSSILAZIONE DEL GLUTAMMATO.
 - Il glutammato GAMMA CARBOSSILATO acquisisce, per la sua particolare conformazione sterica, la capacità di CHELARE IL CALCIO.

In mancanza di questi fattori la coagulazione è chiaramente impossibile come del

resto in caso di avitaminosi da vitamina K.

IL DICUMAROLO è un farmaco ANTICOAGULANTE che agisce come una ANTI VITAMINA K e impedisce la carbossilazione dei fattori della coagulazione e quindi la loro disponibilità.

IL TISSUE FACTOR:

si tratta di un fattore che viene espresso:

- sulla membrana cellulare di CELLULE ENDOTELIALI ATTIVATE per esempio da mediatori di natura INFIAMMATORIA.
- Si cellule in generale di NATURA EXTRAVASALE.

Qualsiasi MEDIATORE INFIAMMATORIO è capace quindi di attivare IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE.

Una broncopolmonite genera per esempio una serie di fattori predisponenti a fenomeni di trombosi:

- produzione di fattori infiammatori che ATTIVANO L'ENDOTELIO.
- la posizione del paziente che è fermo a letto.

SI HA QUINDI UN ELEVATO RISCHIO DI EMBOLIZZAZIONE.

EMORRAGIE SOTTOCUTANEE:

a seconda della entità del danno le emorragie sottocutanee possono essere distinte in:

- PICCOLE EMORRAGIE SOTTOCUTANEE DI 1-2MM DI DIAMETRO sono definite PETECCHIE e sono associate principalmente a:
 - incremento locale della pressione all'interno del vaso.
 - Piastrinopenia o difetti funzionali delle piastrine.
- EMORRAGIE SOTTOCUTANEE DI DIMENSIONI SUPERIORI AI 3MM DI DIAMETRO, sono dette PORPORE, possono essere associate a:
 - incremento locale della pressione all'interno del vaso.
 - Piastrinopenia o difetti delle piastrine.
 - Vasculiti.
 - Incremento della fragilità vascolare come avviene nella amiloidosi.
- EMORRAGIE SOTTOCUTANEE DI DIMENSIONI SUPERIORI A 1-2cm DI DIAMETRO sono dette ECCHIMOSI, in queste lesioni caratteristicamente la emoglobina:
 - inizialmente da una colorazione rosso bluastra.
 - Viene convertita in bilirubina di colore blu verdastro.
 - Da vita a depositi di emosiderina di colore dorato marrone.

FIBRINOLISI E CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ DI COAGULAZIONE DEL SANGUE:

sono numerosi i fattori di controllo utilizzabili dal punto di vista pratico per il controllo della coagulazione del sangue, sia fisiologicamente presenti nel nostro corpo, sia somministrabili dall'esterno in forma di farmaci.

LA VALUTAZIONE DELLA ATTIVITÀ DEL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE:

sono numerosi i farmaci utilizzabili nel controllo della coagulazione:

LA VALUTAZIONE DEL TEMPO DI COAGULAZIONE:

I fattori della coagulazione sono infatti TUTTI PRODOTTI DAL FEGATO tranne il fattore di Von Willebrand⁷. UN ESAME FONDAMENTALE PER MISURARE LA CAPACITÀ

⁷ Un paziente che vada incontro a insufficienza epatica, andrà incontro ovviamente anche a problemi di coagulazione che in particolare si estrinsecano in PETECCHIE EMORRAGICHE SOTTOCUTE. La funzionalità del fegato può quindi essere commisurata tramite il tempo di coagulazione.

COAGULATIVA DI UN INDIVIDUO È IL TEMPO DI QUICK O DI PROTROMBINA O TP: si tratta di una tecnica relativamente innovativa e fondamentale oggi a livello clinico. In particolare ricordiamo l'esistenza di due metodi⁸:

- IL TEST QUICK: tale test basa la sua funzionalità nella valutazione della via estrinseca della coagulazione:
 - si preleva il sangue e lo si tratta con citrato, lo si rende cioè non coagulante.
 - si aggiunge TROMBOPLASMINA TISSUTALE o tissue factor in QUANTITÀ ENORMI.
 - si aggiunge quindi una quantità MOLTO ELEVATA DI CALCIO di modo da annullare l'effetto del CITRATO.
 - si fa partire il cronometro.

in circa 10 secondi il sangue subisce un processo di coagulazione; per pazienti sotto anticoagulanti, il quick test da un tempo di attesa di circa 20-30 secondi.

NELLA INTERPRETAZIONE DEL TEST si deve sempre utilizzare un CONTROLLO: questo viene eseguito generalmente su una ventina di persone prendendo in considerazione quindi la media dei risultati; il controllo viene CONFRONTATO con il CAMPIONE e il risultato viene espresso, generalmente, in PERCENTUALE. Il risultato necessita sempre di un confronto per diversi motivi:

- sia per controllare la bontà della strumentazione.
- sia per valutare che l'ambiente di lavoro sia ottimale.
- sia per evitare problemi legati ad errori operativi.

questo test indica che tutti i fattori A VALLE DELLA TROMBOPLASTINA TISSUTALE FUNZIONANO CORRETTAMENTE, non ci aiuta quindi a valutare la attività della via intrinseca.

- APTT o TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE INATTIVATO: si tratta del medesimo meccanismo operativo, ma applicato alla via intrinseca, in particolare si utilizzano al posto delle componenti sopra descritte; si utilizzano:
 - un FATTORE CONTATTO come:
 - caolino.
 - cefaline.
 - Dei FOSFOLIPIDI che fanno da supporto ai fattori coinvolti nella formazione delle ACCELERINE NECESSARIE. fondamentalmente svolgono un ruolo analogo alle membrana piastriniche.

Il test consente di valutare tutti i fattori associati alla via intrinseca quindi.

FATTORI UTILI AL CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE:

i farmaci utili per il controllo della coagulazione sono molto diversi e numerosi:

EPARINA:

si tratta di un composto che:

- ATTIVA UNA MOLECOLA CHE SI CHIAMA ANTITROMBINA III, tale molecola inibisce l'attività del fattore X attivato: l'eparina non fa altro che incrementare l'azione della antitrombina III.
- Lega inoltre direttamente la trombina e ne impedisce la adesione con il fibrinogeno bloccando l'attivazione di quest'ultimo.

⁸ UN TEMPO si utilizzava un metodo di questo tipo: si metteva il campione in un vetrino o lo si strisciava con un ago: alla comparsa del primo filo di fibrina, si valutava il tempo di coagulazione: il tempo MEDIO DI COAGULAZIONE era 5-6 minuti e il tempo di coagulazione di un paziente eparinato era di circa 30 minuti. Tale metodo chiaramente è lento e difficile da utilizzare e valutare.

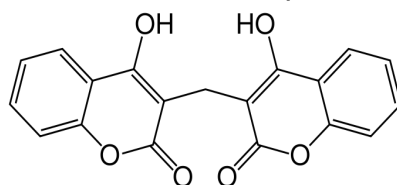
L'EPARINA OLTRE A LEGARE I SUOI BERSAGLI FISIOLÓGICI lega anche ALTRE COSE: molecole circolanti, cellule e altri composti, a seconda di questa associazione SI HA POI UNA DIVERSA AZIONE DELLA EPARINA.

Oggi l'eparina non si utilizza molto e si prediligono EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE, in particolare la CALCEPARINA, prototipo di questo tipo di farmaci. Dal punto di vista molecolare si tratta di porzioni di molecole di eparina di dimensioni ridotte, in virtù di tali modifiche possiamo dire che:

- viene persa l'affinità della eparina per altri composti cellulari e molecolari.
- Le preparazioni disponibili sono numerose e diverse.
- La posologia è molto semplificata.
- La somministrazione è più semplice: questi farmaci si INIETTANO in sede SOTTOCUTANEA. Sono stati elaborati anche dei preparati somministrabili per OS.

FARMACI CUMARINICI:

tramite l'utilizzo di farmaci appositi, derivati generalmente del DICUMAROLO, è possibile ALLUNGARE IL TEMPO DI COAGULAZIONE DALLE DUE ALLE TRE VOLTE: attraverso tale meccanismo si ottiene, in ogni caso, una protezione nei confronti delle trombosi sia venose che arteriose. Il concetto fondamentale è che i cumarinici sono in grado di rallentare il processo senza alterarne la funzionalità consentendo quindi di ottenere un risultato TERAPEUTICO FONDAMENTALE:



- prevenire la formazione di trombi.
- Impedire l'ampliamento di trombi già presenti.

A causa della loro sensibilità a fattori proteici della digestione, questi farmaci possono essere somministrati solo per via endovenosa.

HYRUDINA:

si tratta di un fattore prodotto dalle sanguisughe ed essenziale per l'animale a non far coagulare il sangue durante il prelievo, tale composto agisce sulla TROMBINA ATTIVATA BLOCCANDO LA AZIONE.

TROMBOMODULINA:

tale fattore risulta normalmente esposto sulle cellule endoteliali, nel momento in cui venga a formarsi della TROMBINA, la TROMBOMODULINA SI LEGA AD ESSA e ne MUTA LA ATTIVITÀ ENZIMATICA tramite modificazioni steriche: l'enzima modificato diviene capace di trasformare la proteina C in proteina C ATTIVATA o PCa; La PCA è una proteina della coagulazione:

- tale proteina si complessa con UN COFATTORE non indispensabile dal punto di vista funzionale ma adiuvante detto PROTEINA S.
- i due fattori associati degradano:
 1. IL FATTORE VIII attivato.
 2. IL FATTORE V attivato.

Il farmaco agisce quindi sulla formazione delle due ACCELERINE.

PRINCIPALI CAUSE DI IPERCOAGULABILITÀ:

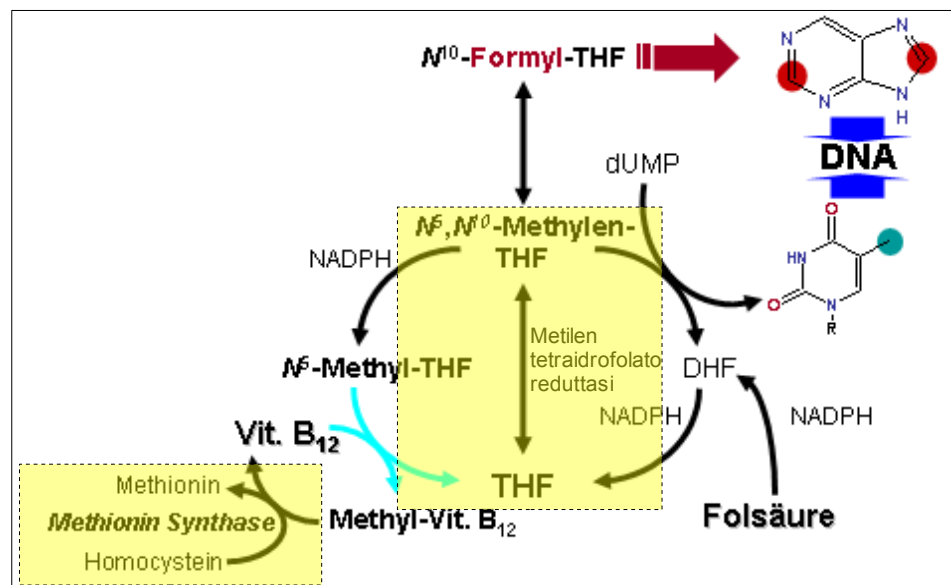
le principali cause capaci di indurre uno stato di IPERCOAGULABILITÀ sono fondamentalmente:

- **FATTORE V LEIDEN:** patologia genetica per cui il fattore V risulta non compatibile con la proteina C che non è quindi in grado di DEGRADARLO, la accelerina continua quindi ad attivare la cascata coagulativa. Tale alterazione determina una DIATESI TROMBOFILICA cioè una tendenza alle trombosi.

- Questo particolare fattore V, detto fattore V Leiden, È PRESENTE NEL 5% DELLA POPOLAZIONE (dal 2 al 15% della popolazione caucasica) E SAPPIAMO CHE LA MAGGIOR PARTE DELLE TROMBOSI AVVIENE IN PAZIENTI CON FATTORE V LEIDEN. La ricerca di tale fattore è fondamentale nei pazienti che devono essere operati in quanto incrementa molto il rischio di trombosi postoperatoria.
- Molto spesso tale fattore è associato ad embolie legate ai viaggi in aereo, è importante ricordare quindi che:
 - la causa prima non è la variazione di pressione.
 - Si tratta di un fattore legato alla posizione statica e seduta del paziente.L'utilizzo della aspirina non è consigliato: tale farmaco infatti inibisce la formazione di coaguli di natura arteriosa, non di natura venosa.

L'incremento del rischio di trombosi venosa risulta:

- di 5 volte negli ETEROZIGOTI.
- Di 50 volte negli OMOZIGOTI.
- MUTAZIONE DI UN SINGOLO NUCLEOTIDE DEL GENE PER LA PROTROMBINA è una causa abbastanza comune di ipercoagulabilità, interessa l'1-2% della popolazione.
- IPEROMOCISTEINEMIA presente in una buona fetta della popolazione caucasica, questa patologia può essere associata a:
 - deficienza innata della cistationina β sintasi.
 - Variante dell'enzima metilentetraidrofolato reduttasi, essenziale per il metabolismo della omocisteina.



Di fatto il problema origina per la carenza di produzione o di attività del MECCANISMO ANTIOSSIDANTE DEL GLUTATIONE: deficienza della cistationina β sintasi, in senso eterozigote, provoca un calo della sintesi del tripeptide.

- ALTERAZIONI PRIMITIVE DI FATTORI ANTICOAGULATI FISIOLOGICAMENTE PRESENTI.

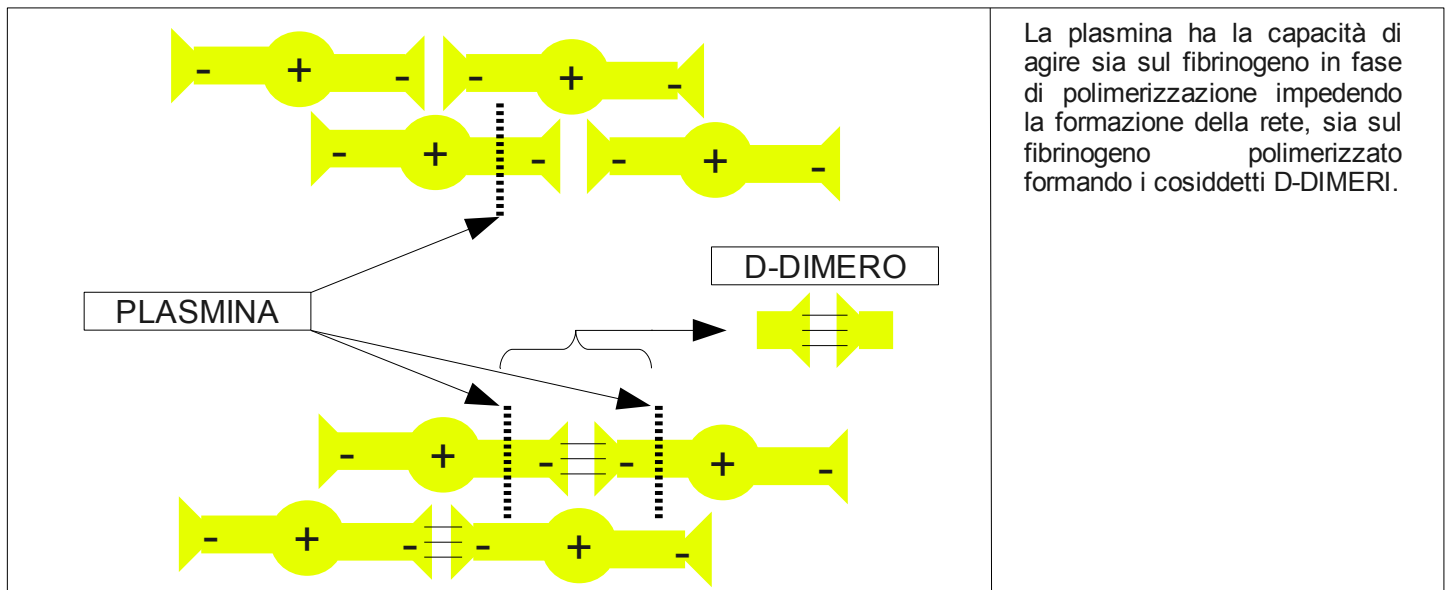
LA FIBRINOLISI:

la plasmina è un fattore di controllo della coagulazione presente fisiologicamente nel nostro organismo, agisce sulla formazione del fibrinogeno: come sappiamo il fattore

tredicesimo della coagulazione forma i polimeri di fibrina attivata, una volta formatosi la rete covalente, INTERVIENE LA PLASMINA o FIBRINOLISINA che TAGLIA LA MOLECOLA POLIMERIZZATA tra la parte positiva e la parte negativa di ciascun monomero e la degrada. La plasmina può aggredire:

- la rete in formazione di fibrinogeno formando D-MONOMERI, frammenti di una singola molecola di fibrinogeno.
- la rete covalentemente associata di fibrinogeno formando D-DIMERI, frammenti di due molecole di fibrina associate covalentemente.

La funzione di questa molecola, quindi, consente sia la regolazione della formazione del



Dal punto di vista clinico la PLASMINA risulta molto utile in quanto:

- CONSENTE LO SCIoglimento DEL TROMBO in maniera ATTIVA.
- Consente di diagnosticare fenomeni di TROMBOSI soprattutto di natura venosa: a seguito della azione di tale molecola, infatti, si forma UNA PICCOLA PORZIONE DI FIBRINOGENO COSTITUITA DI DUE ESTREMITÀ DI FIBRINA ATTIVATA LEGATE COVALENTEMENTE TRA LORO dette DIMERO D; l'incremento delle concentrazioni di dimero D è la prova ematochimica migliore per determinare che è avvenuta una fibrinolisi fisiologica.

L'azione di questo composto si estrinseca però unicamente IN FASE DI FORMAZIONE DEL TROMBO e non ha potere su trombi precedentemente formati e stabilizzati, rientra infatti nei meccanismi fisiologici di rimaneggiamento del coagulo. Dal punto di vista ematochimico è importante ricordare che il dimero D NON È UN BUON INDICE DI EMBOLIZZAZIONE POLMONARE: il dimero D può anche non risultare aumentato, se viene dosato troppo tardi, infatti, ridiscende a livelli normali in quanto il trombo si stabilizza. Si possono utilizzare altri metodi per dosare la attività di coagulazione, per esempio:

- la attivazione della trombina produce due frammenti, TF 1 e 2, che vengono liberati e possono essere dosati.
- LA ATTIVAZIONE DEL FIBRINOGENO produce due frammenti, FP A e B, che liberati possono essere anch'essi dosati.

LA ATTIVAZIONE DELLA PLASMINA E IL SUO CONTROLLO:

LA PLASMINA viene attivata A PARTIRE DAL PLASMINOGENO grazie alla azione di PA, si tratta di un fattore detto plasminogen activator che risulta:

- essenziale per la attivazione del plasminogeno a plasmina e quindi per la fibrinolisi.
- circola normalmente in forma INATTIVATA detta PROATTIVATORE DEL PLASMINOGENO: il plasminogeno viene attivato dal fattore XII attivato, il primo fattore della via intrinseca della coagulazione o fattore contatto di Hagelman.

Quindi possiamo dire che:

- si attiva la via di produzione del trombo.
- si attiva la via di attivazione del fattore di CONTROLLO SULLA FORMAZIONE DEL TROMBO STESSO.

Si tratta di un meccanismo di feedback fondamentale.

I fattori capaci di attivare il plasminogeno sono diversi:

- TPA cioè tissue plasminogen activator prodotto come fattore ricombinante e molto utilizzato in clinica. A livello fisiologico si trova in moltissimi tessuti e su moltissime cellule.
- UPA cioè urokinase like plasminogen activator: altro tipo di attivatore del plasminogeno rinvenuto pochi anni fa nelle urine; oggi viene prodotto grazie a tecnologie ricombinanti e utilizzato come farmaco.
- STREPTOCHINASI: enzima prodotto dagli streptococchi, è capace di attivare direttamente il plasminogeno. anche questo tipo di molecola è utilizzabile in forma farmaceutica ma in caso di precedente esposizione al fattore in questione si possono generare degli shock anafilattici.

La terapia basata su attivatori del plasminogeno ha senso unicamente se somministrata nei primissimi momenti successivi alla formazione del trombo: se il trombo si stabilizza, la terapia non avrà su di esso alcun effetto, per questo motivo a prescindere da tutto si PREFERISCE IN CASO DI TROMBOSI CORONARICA UNA CORONAROPLASTICA. In caso di coronaropatie ostruttive è importante ricordare infatti che:

- il problema che ha generato la trombosi è ANCORA PRESENTE e un intervento di tipo chirurgico risolve il problema a lungo termine.
- Farmaci che agiscano sul plasminogeno sono efficaci unicamente nel momento in cui IL TROMBO NON SIA TROPPO CONSISTENTE, infatti:
 - se il trombo è di piccole dimensioni, l'enzima è efficace.
 - se il trombo è invece di dimensioni consistenti, l'intervento tramite TPA:
 - risulta troppo lento per essere efficace.
 - Non presenta una azione sufficientemente prolungata nel tempo.

MECCANISMI FISIOLOGICI DELLA INIBIZIONE DEL PLASMINOGEN ACTIVATOR:

responsabili nella inibizione fisiologica della attività del plasminogen activator sono due:

- IL PAI o plasminogen activator inhibitor; tale fattore risulta prodotto e stimolato:
 - da piastrine attivate dai meccanismi di coagulazione.
 - da cellule endoteliali attivate da fattori INFIAMMATORI.TALE FATTORE BLOCCA LA ATTIVAZIONE DEL PA e quindi LA INIBIZIONE DELLA COAGULAZIONE.
- IL TAFI o trombin activating fibinolysis inhibitor è importante sottolineare il fatto che la PLASMINA PER POTER FUNZIONARE CORRETTAMENTE, DEVE LEGARSI AD UNA MOLECOLA DI LISINA, il TAFI agisce in questo modo:
 - la TROMBINA attiva il TAFI.
 - IL TAFI attivato STACCA LA LISINA DAL POLIMERO DI FIBRINA.
 - LA PLASMINA NON ADERISCE SULLA FIBRINA E LA FIBRINA RESTA INTATTA.

La presenza di trombina quindi può agire anche in questo modo sulla formazione del

coagulo: anche presenza di PLASMINA se la trombina è molto presente, non si avranno fenomeni di coagulazione.

GLI ESTROPROGESTINICI E LA COAGULAZIONE:

GLI ESTROPROGESTINICI hanno attività STIMOLANTE LA FORMAZIONE DI TROMBI IN QUANTO STIMOLANO LA ATTIVAZIONE DEL TAFI, nel corso della terapia con estroprogestinici dovrebbe essere eseguito in senso periodico un controllo dei livelli ematici di TAFI.

LA TROMBOSI VENOSA PROFONDA:

FATTORI DI RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA:

i fattori di rischio relativi alla formazione di trombi a livello venoso sono molto significativi:

- **IMMOBILIZZAZIONE:**

si tratta di una causa molto importante, il flusso venoso è uno dei fattori più importanti nella patogenesi della trombosi venosa profonda, anche se quasi mai si tratta di una causa sufficiente. Oggi, soprattutto in ambito postoperatorio, si cerca di far muovere il più possibile il paziente e si somministrano molto spesso anticoagulanti⁹.

- **CAUSE INFIAMMATORIE:**

- INFEZIONI DI ORGANI, in particolare in relazione alla PRODUZIONE DI LPS o endotossina capace di provocare UNA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA.

- TRAUMI.

- INTERVENTI CHIRURGICI.

- FRATTURE in particolare in relazione alla reazione infiammatoria alla lesione.

- NEOPLASIE DISSEMINATE: il 30% delle cellule di una neoplasia maligna sono di fatto MACROFAGI, questi rilasciano FATTORI INFIAMMATORI capaci di stimolare in modo significativo FENOMENI TROMBOTICI. Ricordiamo che:

- La maggior parte dei pazienti affetti da neoplasie maligne, presenta spesso delle trombosi venose significative

- In caso di metastasi EPATICA il problema è opposto: la deficienza epatica provoca un calo della attività di produzione di fattori della coagulazione.

- POST PARTUM: specialmente i parti DISTOCICI con travagli molto lunghi possono divenire molto pericolosi in quanto la placenta è particolarmente ricca di fattori TISSUTALI che, messi in circolo, possono innescare la via estrinseca della coagulazione.

- CAUSE LOCALI DI INFIAMMAZIONE/INFEZIONE: in particolare sappiamo che il fattore tissutale viene esposto dalle cellule endoteliali ANCHE IN CASO DI STIMOLAZIONE INFIAMMATORIA¹⁰.

- **REBOUND:** si tratta di un problema importantissimo, UN PAZIENTE VIENE TRATTATO, a seguito di incremento del rischio di trombosi venosa, con CALCEPARINA, ma la somministrazione di questo farmaco può risultare molto pericolosa, infatti:

- L'EPARINA DEVE ESSERE SOMMINISTRATA ANCHE A SEGUITO DELLA DIMISSIONE DEL PAZIENTE.

- LA EPARINA DEVE ESSERE DISMESSA IN MODO GRADUALE in caso contrario si ha quello che viene definito effetto REBOUND: l'interruzione della

⁹ Un tempo a seguito di interventi chirurgici per ERNIE INGUINALI, legate alla lassità di tessuti che sostengono le strutture intestinali, venivano prescritti 10 giorni di immobilità totale a seguito dei quali il 10% dei pazienti andava incontro a embolia polmonare.

¹⁰ Una patologia di gravità molto bassa, come un'influenza, se accompagnata da una terapia con allettamento prolungato può portare ad un netto incremento della probabilità di formazione di trombi.

terapia incrementa in modo molto considerevole l'attività COAGULATIVA DEL PAZIENTE.

- DEFICIT GENETICI quali:
 - DEFICIT DI ANTITROMBINA III che può essere assente o malfunzionante.
 - DEFICIT DI PROTEINA C ATTIVA che degrada il fattore VIII.
 - DEFICIT DI PROTEINA S cofattore della proteina C, non indispensabile ma adiuvante, la cui mancanza risulta essere un notevole fattore predisponente a fenomeni trombotici.
- SINDROME NEFROSICA: si tratta di una patologia di natura renale che si sviluppa in questo modo:
 - l'endotelio renale, infiammato a livello del glomerulo, lascia filtrare proteine plasmatiche a livello del tubulo in quantità tali da portare a proteinuria evidente.
 - In un tempo piuttosto breve dopo la risoluzione della sindrome nefrosica, si assiste alla formazione di tessuto cicatriziale parenchimoso non funzionale che porta ad una insufficienza renale.Le nefriti possono presentare natura molto differente anche se sono quasi tutte di eziologia AUTOIMMUNE, fanno eccezione glomerulonefriti di natura batterica. Molto spesso a seguito di patologie di questo tipo incrementa il rischio di trombosi:
 - aumentano i fattori infiammatori presenti a livello tissutale.
 - Si perdono fattori proteici spesso utili a contrastare i fenomeni coagulativi.
- PATOLOGIE DEI FATTORI DI COAGULAZIONE:
 - FATTORE V LEIDEN.
 - PATOLOGIE CHE DIANO RESISTENZA alla AZIONE DELLA PROTEINA C attiva.
- POLIMORFISMI DELLA TROMBINA che generano una insensibilità della stessa per l'antitrombina III.
- OMOCISTINURIA, si tratta di una patologia peculiare, generalmente si caratterizza per la presenza di:
 - molta omocisteina nel sangue, si manifesta infatti nel momento in cui le concentrazioni siano estremamente elevate.
 - È dovuta generalmente ad una mutazione chiaramente biallelica nel momento in cui si manifesti in tal modo.
 - Emerge in età pediatrica e provoca spesso cataratta e coagulazione intravascolare disseminata.
- TERAPIE CON ESTROPRGESTINICI che agiscono inibendo la attività del TAFI.
- ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI in relazione soprattutto a malattie autoimmuni associate a LUPUS EREMITATOSO SISTEMICO:
 - gli anticorpi anifosfolipidi attaccano le membrane.
 - Le membrane non vengono solitamente rotte, ma alterate in senso infiammatorio.
 - L'azione di questi anticorpi, soprattutto a livello endoteliale, genera un incremento della probabilità di esposizione di tissue factor.È questo il motivo cui molto spesso si diagnosticano TROMBOSI sia nel lupus che nelle sindromi lupus like. A volte la trombosi per le patologie di tipo LUPUS LIKE può risultare l'unico sintomo visibile.
- SOMMINISTRAZIONE DI EPARINA a basso peso molecolare: si tratta di casi relativamente rari per cui A SEGUITO DELLA SOMMINISTRAZIONE DI EPARINA SI FORMANO ANTICORPI ANTI COMPLESSO EPARINA-PF4 presente sulla

membrana delle piastrine, IL LEGAME DI TALI ANTICORPI CON I FATTORI ASSOCIATI ALLA PIASTRINA, STIMOLA LA ATTIVAZIONE DELLE PIASTRINE STESSE CHE RILASCIANO GRANDI QUANTITÀ DI TISSUE FACTOR. Di fatto questa particolare reazione autoimmune può portare a:

- TROMBOCITOPENIA a causa ovviamente della enorme attivazione piastrinica.
- INNESCO DELLA COAGULAZIONE E DELLA CID coagulazione intravascolare disseminata a causa della disseminata attivazione piastrinica.

Generalmente la terapia di questo tipo di patologia prevede la somministrazione di Hyrudina e la cessazione immediata, chiaramente, della somministrazione di eparina.

TROMBOSI VENOSE SUPERFICIALI E PROFONDE:

dal punto di vista sia della loro localizzazione che della loro gravità, le trombosi venose possono essere classificate in trombosi venose superficiali e profonde.

TROMBOSI VENOSE SUPERFICIALI:

la presenza di un trombo a livello delle strutture superficiali venose della gamba risulta facilmente individuabile dal punto di vista clinico, si manifesta come:

- flogosi, quindi:
 - ARROSSAMENTO.
 - AUMENTO DELLA TEMPERATURA LOCALE.
 - RIGONFIAMENTO.
 - DOLORE.

In prossimità della vena colpita.

- ingrossamento legato al trombo presente all'interno della vena.

tale situazione si definisce TROMBOFLEBITE O FLEBITE E GENERALMENTE genera una REAZIONE INFIAMMATORIA DELLA PARETE che determina una FISSITÀ DEL TROMBO: per questo motivo non si teme generalmente una embolizzazione di questo tipo di trombi.

TROMBOSI VENOSE PROFONDE:

Quando una trombosi riguarda invece una vena profonda molto spesso NON SONO PRESENTI SEGNI CLINICI CHIARI. A livello clinico quindi, una trombosi venosa profonda presenta una pericolosità molto più elevata oltre alla carenza di sintomi:

- una FLEBITE PROFONDA GENERA FENOMENI INFIAMMATORI MINIMI A LIVELLO DELLA PARETE e il TROMBO RISULTA MENO ANCORATO ALLA STESSA INCREMENTANDO IL RISCHIO DI EMBOLIZZAZIONE.
- nel momento in cui vi sia una ostruzione di tipo superficiale, il sangue può trovare altre vie di passaggio, se l'ostruzione avviene invece nelle regioni profonde della gamba, questo non è possibile.
- In profondità l'azione muscolare si presenta molto più consistente e può stimolare la mobilizzazione del trombo.

in linea di massima, quindi, la trombosi venosa profonda è ASINTOMATICA, a volte si possono riscontrare:

- delle sensazioni infiammatorie molto blande che vengono attribuite generalmente dal paziente a strutture muscolari.
- nel caso in cui vi siano coinvolgimenti di grossi vasi si possono avere fenomeni edematosi a livello delle



Trombosi venosa profonda avanzata, si notano il rigonfiamento e il rossore che negli stadi precedenti sono spesso non visibili.

immagine tratta da wikipedia

CAVIGLIE.

Dal punto di vista diagnostico sono quindi fondamentali:

- esami di natura EMATOLOGICA come la ricerca del D-DIMERO o il dosaggio di altre componenti.
- Esami ecografici che consentono di vedere il trombo direttamente all'interno della struttura venosa.

In molti casi tale patologia passa per misconosciuta e la lesione embolizza aggravandosi.

LA CID:

la coagulazione intravascolare disseminata trova la sua origine a livello di una INFEZIONE di natura BATTERICA, la situazione clinica è piuttosto grave: si tratta generalmente di UNA GRAVE SETTICEMIA¹¹ causata da batteri di tipo gram negativo. Nel momento in cui invece sia presente una grande quantità di batteri in circolo, la loro moltiplicazione può provocare seri danni:

- monociti e granulociti circolanti tendono a fagocitare le strutture cellulari batteriche.
- la attivazione comporta il rilascio di citochine infiammatorie come la IL1.
- Si attiva il sistema del complemento.

- I FATTORI INFIAMMATORI STIMOLANO L'ENDOTELIO AD ESPRIMERE:

- IL TISSUE FACTOR.
- IL PAF platelet activation factor.

A seguito di questa attivazione INFIAMMATORIA MEDIATA DALLA LPS o LIPOPOLISACCARIDE tipico dei batteri gram negativi.

- A SEGUITO DI TALE ATTIVAZIONE:

- SI ATTIVA IL SISTEMA FIBRINOLITICO.
- LE PIASTRINE E I FATTORI DI COAGULAZIONE TENDONO A CONSUMARSI.

Il netto calo della attività della coagulazione è associato quindi al CONSUMO DELLE COMPONENTI UTILI ALLA FORMAZIONE DEI COAGULI, ne segue quindi la formazione di una serie di MICROEMORRAGIE PERIFERICHE MOLTO PERICOLOSE.

Dal punto di vista terapeutico la situazione è molto difficile da gestire ovviamente.

DIATESI EMORRAGICHE:

con il termine DIATESI si indica una predisposizione genetica ad un dato fenomeno, nello specifico si parla di DIATESI EMORRAGICA come di una predisposizione genetica alla produzione di emorragie diffuse. Le diatesi emorragiche possono essere dovute fondamentalmente a:

- DIFETTI PIASTRINICI.
- DIFETTI DELLA COAGULAZIONE.

DIFETTI PIASTRINICI:

Possono essere relativi a trombocitopenie o a difetti di natura funzionale.

TROMBOCITOPENIA:

le cause di trombocitopenia possono essere:

- riduzione della produzione delle piastrine legata a:
 - aplasia midollare causata per esempio da leucemie.
 - antiblastici che di fatto vanno ad inibire soprattutto la attività delle cellule che si riproducono di più, quindi le linee eritroide e piastrinica. In caso trattamento con farmaci antiblastici si eseguono dei prelievi per determinare quale sia il livello di

¹¹ Dal punto di vista terminologico distinguiamo:

- BATTERIEMIA: presenza di batteri in circolo che non danno sintomatologia clinica, ma sono presenti e vengono normalmente eliminati a livello splenico.
- SETTICEMIA: presenza di batteri in circolo che da una sintomatologia clinica.

attività dei MEGACARIOCITI soprattutto tramite la conta delle piastrine.

- malattie autoimmuni.
- ipersensibilità indotta da farmaci: non è per nulla raro che vi siano fenomeni di questo tipo; qualsiasi tipo di antinfiammatorio, utilizzato in maniera ripetuta se non cronica, può generare reazioni di questo tipo. Nello specifico possiamo dire che si forma un ANTICORPO CONTRO IL COMPLESSO FARMACO-STRUTTURA SELF, questo induce una risposta immunitaria considerevole contro il trombocito che persiste anche a posteriori della sospensione del farmaco.
- RIDUZIONE DELLA SOPRAVVIVENZA IN CIRCOLO.
- SEQUESTRO DELLE COMPONENTI DELLA COAGULAZIONE come avviene per esempio nella CID.

DIFETTI FUNZIONALI DELLE PIASTRINE

sulla funzione delle piastrine possono agire fattori molto diversi:

- FANS E ANTI RECETTORI PER ADP utilizzati a fine terapeutico possono ridurre la attività piastrinica.
- TROMBOASTENIA DI GLANZMANN legata alla mancanza di lib/IIIa, si tratta di una patologia piuttosto rara.
- SINDROME DI BERNARD SOULIEUR legata alla mancanza del fattore IB9, si tratta anche in questo caso di una patologia rara.
- ANTICORPO ANTI COMPLESSO EPARINA-PF4 raro, ma maggiormente riscontrabile delle due patologie precedentemente citate.

DIFETTI DEI FATTORI DI COAGULAZIONE:

che possono essere sia di natura congenita che acquisiti.

DEFICIT ACQUISITI:

- carenze di vitamina K che impediscono la gamma carbossilazione del glutammato, si cura con dicumarinici generalmente.
- Epatoepatie: danni a livello epatico generano seri problemi legati alla mancata produzione di fattori della coagulazione.

DEFICIT CONGENITI:

- EMOFILIA A, difetto del fattore VIII.
- EMOFILIA B difetto del fattore IX.
- MALATTIA DI VON WILLEBRAND.
- DEFICIENZE DI OGNI FATTORE DELLA COAGULAZIONE genera PROBLEMI DI QUESTO TIPO, ma si tratta di patologie meno frequenti rispetto a quelle sopra citate.

L'INFLUENZA

L'influenza è una patologia causata da ortomyxovirus, si tratta di una patologia molto comune che fondamentalmente comincia con una rinite con muco molto fluido cui segue generalmente una secrezione più densa accompagnata a dei problemi legati alla regione faringea, l'espettorato infine assume un colore più scuro, simile a quello di una infezione batterica. La maggior parte della attività del virus influenzale si manifesta a livello dell'epitelio delle prime vie aeree.

EFFETTO DEL VIRUS SULL'EPITELIO DELLE PRIME VIE AEREE:

si tratta di un epitelio pseudostratificato ciliato, a livello di tale epitelio riconosciamo la presenza di:

- cellule epiteliali normali.
- cellule mucipare.
- cellule dello strato basale.

normalmente il muco prodotto dalle cellule mucipare, viene convogliato dalle ciglia vibratili verso la FARINGE e quindi VERSO LE PARTI PIÙ ALTE DELL'APPARATO RESPIRATORIO.

L'AZIONE CITOPATICA DEL VIRUS:

Nello specifico il virus influenzale:

- presenta attività CITOCITICA, uccide cioè le cellule di questo epitelio.
- una volta giunto alle vie aeree superiori, uccide soprattutto cellule:
 - mucipare.
 - ciliate.

NON UCCIDE TUTTAVIA LE CELLULE DELLO STRATO BASALE: il virus non presenta tropismo per esse.

- CON LA MORTE DELLE CELLULE MUCIPARE E DELLE CELLULE CILIATE LA FUNZIONALITÀ DELL'EPITELIO VIENE MENO.

L'EVOLUZIONE DELLA SECREZIONE NEL TEMPO:

La secrezione A SEGUITO DELLE LESIONI PROVOCATE DAL VIRUS È DI TIPO SIEROSO: l'epitelio ha PERSO LA SUA IMPERMEABILITÀ e per questo l'espettorato è, almeno nella prima fase, LIQUIDO in quanto deriva dalle regioni sottostanti la struttura epiteliale.

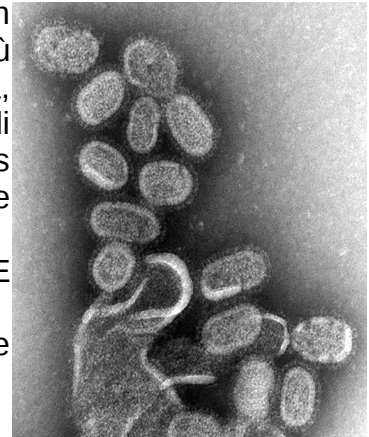
Con il tempo LE CELLULE BASALI RICOMINCIANO A PROLIFERARE, si rigenerano in primis le cellule MUCIPARE, non quelle ciliate, DI CONSEGUENZA IL MUCO PRODOTTO NON VIENE RIMOSSO DALLA SEDE DI PRODUZIONE E:

- si accumula.
- da spesso fenomeni di irritazione che provocano:
 - tosse.
 - Rinite.
- si addensa e dà vita ad un espettorato MUCOSO DENSO caratteristica dell'ultima fase della malattia.

Con la rigenerazione delle strutture cellulari ciliate la situazione ritorna alla normalità.

LA TERAPIA:

La patologia non presenta una gravità tale da richiedere generalmente un ricovero,



fondamentalmente si consiglia di:

- STARE AL CALDO.
- BERE MOLTI LIQUIDI.

Il virus infatti ha una temperatura ideale di moltiplicazione di circa 33-35°C:

- L'ambiente ideale di riproduzione del virus sono quindi le prime vie aeree, le parti più profonde delle strutture polmonari sono generalmente meno sensibili proprio in quanto la temperatura incrementa.
- l'incremento della temperatura corporea legato alla febbre ha un effetto diretto sulla capacità di riproduzione del virus.

Per questo motivo l'utilizzo dell'aspirina è fortemente sconsigliato: l'aspirina abbassa la temperatura corporea e favorisce la moltiplicazione virale.

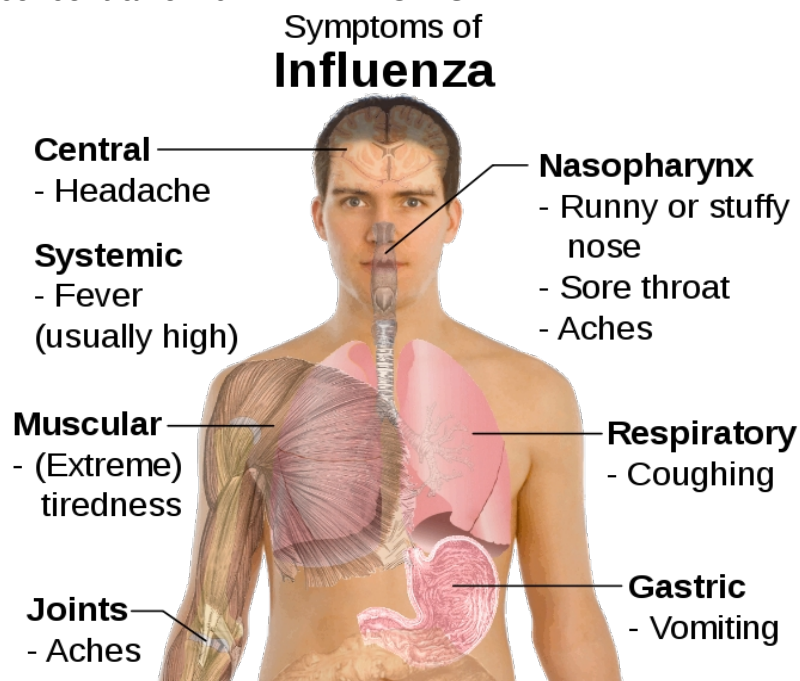
per quanto riguarda l'idratazione la SECREZIONE e L'ESPETTORATO sono utili nella eliminazione delle componenti cellulari infette da virus e i liquidi sono essenziali per la loro produzione.

LA DURATA DELLA PATOLOGIA:

normalmente possiamo dire che la patologia si evolve in questo modo:

- 3 giorni di incubazione.
- 2 giorni sono necessari per la emersione della patologia conclamata.
- in 8-12 giorni l'infezione si risolve completamente.

La risposta immunitaria è di natura naturalmente CITOTOSSICA e provoca notevoli incrementi delle concentrazioni di INTERFERON GAMMA.



POSSIBILI COMPLICAZIONI:

La perdita delle strutture epiteliali alterate dal virus genera un incremento della SUSCETTIBILITÀ DELL'EPITELIO RESPIRATORIO AD INFEZIONI DI NATURA BATTERICA che spesso si sovrappongono, soprattutto in soggetti anziani, dando broncopolmoniti gravi.

Generalmente le complicazioni di tale patologia sono associate ad un mancato rispetto delle misure consigliate, nello specifico ricordiamo che:

- il freddo abbassa la temperatura bronchiale, bronchiolare e alveolare provocando:

- un incremento della compatibilità del virus per le regioni più basse dell'apparato respiratorio.
- Un decremento della perfusione legato alla vasocostrizione generata dal calo della temperatura.
- il virus di porta verso le regioni più profonde dell'apparato e raggiunge i bronchioli.
- L'effetto CITOPATICO e PROINFIAMMATORIO del virus a livello ALVEOLARE stimola la produzione di liquidi ed eventualmente PORTA AD EDEMA POLMONARE¹.

Il dolore articolare caratteristico di questo tipo di patologia è legato alla attivazione delle CTL, tali cellule producono soprattutto INTERFERON GAMMA che risulta:

- fondamentale nella eliminazione delle cellule infette da virus grazie a diversi meccanismi di azione quali:
 - attivazione delle cellule macrofagiche, utile soprattutto in risposta a patogeni intracellulari.
 - Stimola la risposta citotossica stimolando la proliferazione della linea Th1.
 - Stimola il class switch verso le IgG, maggiormente adatte a combattere praticamente qualsiasi tipo di infezione.
 - Stimola l'esposizione di MHC di tipo I e II, stimola quindi la presentazione del virus alle cellule citotossiche stesse.
- Ha un elevato potere proinfiammatorio: genera una infiammazione lieve articolare che provoca i dolori tipici di questo tipo di patologia.
- Anche l'attività respiratorio concitata può avere effetti deleteri rispetto alla prognosi: stimola il passaggio in profondità della infezione.

DIFESA CONTRO IL VIRUS DELL'INFLUENZA:

Le componenti rilevanti dal punto di vista immunitario sono fondamentalmente:

- IgA SECRETE
- ANTICORPI SISTEMICI
- IMMUNITÀ CELLULO MEDIATA

questi fattori possono essere utili nella:

- PREVENZIONE DELLA MALATTIA:
 - IgA che si trovano a livello delle MUCOSE, sono ESSENZIALI PER LA DIFESA CONTRO TALE MICROORGANISMO, se sono presenti, infatti, il patogeno non aggredisce il paziente in quanto non riesce ad aderire alla mucosa. In ogni caso è importante ricordare che:
 - l'individuo deve essere immunizzato per produrre IgA.
 - Queste molecole hanno una emivita relativamente breve.
 - Il virus, presentando capacità mutazionali notevoli, può eludere questo tipo di difesa.
 - ANTICORPI SISTEMICI: tali anticorpi sono assolutamente inutili dal punto di vista preventivo, gli anticorpi sistemici indotti con la VACCINAZIONE:
 - non sono protettivi rispetto alle vie aeree superiori.
 - sono essenziali nelle difese dalle AGGRESSIONI POLMONARI, l'immunizzazione vaccinale protegge infatti dalle complicazioni:

¹ Questo è tanto vero che generalmente l'esposizione di un topo al virus influenzale ha conseguenze molto più gravi se il topo viene esposto a temperature inferiori: un topo tenuto al caldo tollera concentrazioni virali 2000 volte superiori rispetto a topi esposti a temperature maggiormente rigide.

- attaccano ed impediscono la propagazione del virus tra cellule differenti.
- Escreti con l'espettorato limitano la aggressività del virus: ricordiamo che le IgG possono oltrepassare senza problemi le barriere endoteliali.
- RISPOSTA CELLULO MEDIATA che chiaramente non interviene a livello preventivo in questo tipo di malattia, né a livello delle vie aeree né a livello polmonare.
- GUARIGIONE DALLA MALATTIA:
 - IgA SECRETE possono probabilmente contribuire alla guarigione, ma non sono in ogni caso fondamentali.
 - ANTICORPI SISTEMICI che possono essere utili, ma non essenziali o sufficienti.
 - IMMUNITÀ CELLULO MEDIATA che è ESSENZIALE PER LA GUARIGIONE DALLA MALATTIA IN QUANTO CONSENTE LA ELIMINAZIONE DELLA MAGGIORE FONTE DI REPLICAZIONE VIRALE cioè le cellule infette.

IL VACCINO:

Il vaccino, come accennato in precedenza ha COME UNICA FUNZIONE QUELLA DI PROTEGGERE DALLE COMPLICAZIONI DELLA INFEZIONE VIRALE e viene prodotto a partire dal virus morto in associazione ad adiuvanti generalmente lipidici.

Lo squalene, utilizzato come adiuvante, può generare patologie di natura AUTOIMMUNE COME LA SINDROME di GUILLAIN BARRÈ: si tratta di una polineurite periferica che si manifesta molto raramente (1-2 casi su 100.000 persone in un anno è la prevalenza di tale patologia nel mondo) e che provoca una paralisi periferica a partire dagli arti inferiori verso gli arti superiori. Tale patologia è in ogni caso raramente associata al vaccino e si manifesta per altre cause quali infezioni da Campylobacter Jejuni o da virus di Epstein Barr.

LA INSUFFICIENZA CARDIACA E IL REMODELING CARDIACO

LA REGOLAZIONE DELL'OSMOLARITÀ DEI LIQUIDI EXTRACELLULARI:

L'osmolarità dei liquidi extracellulari è fondamentalmente sotto il controllo dagli ioni SODIO, gli ioni più idratati in assoluto, con l'aumento della concentrazione di ioni sodio nel liquido extracellulare, legato generalmente ad una perdita di liquidi, entrano in gioco diversi fattori ormonali essenziali quali:

- ADH o ormone antidiuretico capace di stimolare il riassorbimento del filtrato glomerulare e di incrementare il VCE.
- L'ALDOSTERONE che gioca a livello tempistico un ruolo di minore importanza in quanto entra in azione solo in un secondo momento, quando l'ADH ha già svolto gran parte delle operazioni necessarie.

LA REGOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ DEL MICROCIRCOLO:

Le pressioni in gioco a livello delle strutture capillari del microcircolo sono, come noto, quattro:

- pressione idrostatica, di derivazione della pompa cardiaca, che:
 - inizialmente si presenta di 25mmHg.
 - si porta a 10mmHg al termine della struttura capillare.
- pressione idrostatica interstiziale che si mantiene costante nel corso della struttura del microcircolo: si tratta di una pressione esercitata dalle strutture capillari linfatiche che assorbono attivamente liquido dall'interstizio¹. Questo tipo di pressione rispetto al vaso presenta una entità di 6,3mmHg.
- pressione oncotica plasmatica, legata alle concentrazioni di albumina principalmente, presenta una entità di -28mmHg.
- pressione oncotica interstiziale che si mantiene costante nel corso del capillare e che è legata alla attività produttiva proteica delle cellule interstiziali stesse: le proteine prodotte a questo livello, non oltrepassando la barriera endoteliale, permangono in sede.

L'IPERALDOSTERONISMO:

si tratta di una patologia di derivazione generalmente tumorale della ghiandola surrenale per cui viene prodotta una grande quantità di aldosterone, la iperproduzione di aldosterone incrementa le concentrazioni di sodio ematiche in virtù di meccanismi di riassorbimento tubulari², incrementa quindi in parallelo la produzione di ADH. Certamente la volemia incrementa notevolmente a seguito della attivazione di aldosterone e ADH, portando ad un incremento della pressione arteriosa, tuttavia in caso di IPERALDOSTERONISMO non si assiste alla formazione di EDEMI:

- l'incremento del volume circolante effettivo provoca un incremento della pressione.
- L'incremento della pressione porta ad un incremento della costrizione dello sfintere arteriolare precapillare.
- Il flusso a livello del microcircolo NON AUMENTA in entità.
- La pressione capillare risulterà solo lievemente alterata.

1 Il capillare linfatico presenta una organizzazione peculiare: in virtù della presenza di microfilamenti di ancoraggio della parte terminale del vaso alle strutture connettivali circostanti, il vaso linfatico esercita una vera e propria azione aspirante dilatandosi e restringendosi continuamente.

2 Nello specifico incrementa la attività di riassorbimento di sodio secernendo potassio a livello del tubulo prossimale.

La contrattura delle strutture arteriolari di fatto METTE AL RIPARO I CAPILLARI DALL'AUMENTO DELLA PRESSIONE.

L'EDEMA:

si tratta fondamentalmente DI UN ACCUMULO DI LIQUIDO NELLO SPAZIO INTERSTIZIALE. Dal punto di vista eziologico le cause possono essere quattro:

1. EDEMA IDROSTATICO legato quindi ad un ostacolo rispetto al procedere del flusso venoso, può essere causato da:

1. scompenso cardiaco che si ripercuote a livello SISTEMICO e quindi in fenomeni edematosi diffusi.
2. trombi venosi.
3. insufficienza venosa che si ripercuote generalmente a livello locale soprattutto a livello della gamba per insufficienza delle strutture valvolari venose.

L'insufficienza venosa di una singola gamba, per la legge di Laplace, tende ad incrementare in gravità in quanto la parete dilatata offre minor resistenza: nel caso in cui a questa insufficienza venosa, legata ad insufficienze valvolari locali, si aggiunga una insufficienza cardiaca, il GONFIORE AUMENTERÀ IN MODO CONSIDEREOLE e sarà evidente IN UNA DELLE DUE GAMBE, meno nella seconda. L'analisi attenta della distribuzione dell'edema può fornire quindi indicazioni terapeutiche molto utili.

si tratta di un EDEMA MOLLE: esercitando una pressione su di esso, l'edema si deforma formando una FOVEA.

- EDEMA IPOPROTEICO per riduzione della pressione oncotica plasmatica, può essere associato per esempio a:

1. nefrosi.
2. ipoalimentazione.
3. ustioni gravi che generano perdita di albumina nelle regioni ustionate.
4. insufficienza epatica.

si tratta di un EDEMA MOLLE: esercitando una pressione su di esso, l'edema si deforma formando una FOVEA.

- EDEMA TOSSICO/INFIAMMATORIO legato ad incrementata permeabilità delle strutture endoteliali alle proteine, nella eziologia di questo tipo di edema giocano un ruolo importantissimo:

1. tossine batteriche.
2. mediatori infiammatori.

si tratta di un EDEMA MOLLE: esercitando una pressione su di esso, l'edema si deforma formando una FOVEA.

- EDEMA LINFATICO: si tratta dell'UNICO EDEMA DURO, non molle come i precedenti, di conseguenza A SEGUITO DI PRESSIONE non si assiste alla formazione della FOVEA. La particolare rigidità di questo rigonfiamento è legata al fatto che il blocco linfatico porta ad un blocco completo del deflusso proteico, l'accumulo di componenti proteiche, che non possono essere smaltite a livello delle strutture capillari chiaramente, provoca:

1. un processo infiammatorio.
2. Un incremento della probabilità di coagulazione.
3. Il complessarsi delle strutture proteiche con l'acqua formando un liquido particolarmente denso.

Una disfunzione della pressione arteriosa non provoca mai direttamente fenomeni di natura edemica in quanto, come accennato in precedenza, viene arginata dalla attività

degli sfinteri precapillari.

LA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:

la pressione arteriosa è regolata fundamentalmente da tre parametri importantissimi:

- gittata cardiaca.
- resistenza periferica.
- volemia.

I meccanismi di regolazione di questo importantissimo parametro possono essere classificati in tre grandi categorie:

- IMMEDIATI di natura nervosa, simpatici e parasimpatici.
- VELOCI, si tratta di meccanismi:
 - ormonali renali come il sistema RENINA-ANGIOTENSINA.
 - locali come:
 - il sistema endotelina-calcio a forte potere COSTRITTIVO.
 - ossido nitrico e prostaciclina A FORTE POTERE DILATATIVO.Fondamentali per la regolazione della pressione a livello locale.
- PROLUNGATI come.
 - il sistema RAAAS che comprende anche aldosterone e ADH e che presenta una azione prolungata nel tempo.
 - il sistema di autoregolazione della filtrazione renale

CONTROLLO CLINICO DEI MECCANISMI DI REGOLAZIONE IMMEDIATI:

come noto IL SISTEMA SIMPATICO, principale attore della regolazione a breve termine, di fatto agisce su:

- vasi sanguiferi.
- cuore.
- Ghiandola surrenale.

FARMACI UTILI per impedire l'azione di questo tipo di sistema sono:

- BETA BLOCCANTI: bloccano i recettori beta 1 della adrenalina impedendo la azione della adrenalina sul cuore. Agisce in modo significativo sulla gittata cardiaca.
- CALCIO ANTAGONISTI ad EFFETTO CARDIACO DIRETTO come il Verapamil o Isoptin. Agiscono direttamente sul cuore decrementando la sua attività.
- ALFA BLOCCANTI agiscono direttamente a livello arteriolare, sono farmaci meno utilizzati per la loro difficile regolazione.

CONTROLLO CLINICO DEI MECCANISMI DI REGOLAZIONE VELOCI:

farmaci che si possono utilizzare rispetto a questo tipo di meccanismi sono farmaci che ALTERANO I MECCANISMI DI INGRESSO DI CALCIO a livello PERIFERICO:

- il solo calcio è capace di innescare la vasocostrizione.
- il calcio è utile alla sintesi della endotelina, potente vasocostrittore locale.
- il calcio è utile per la attività della angiotensina.

CONTROLLO CLINICO DEI MECCANISMI DI REGOLAZIONE PROLUNGATI:

fundamentalmente possiamo dire che:

- Con l'abbassamento del flusso renale il rene decrementa i propri processi di filtrazione.
- con l'abbassamento del flusso renale, si attiva il sistema di produzione della ANGIOTENSINA, questa agisce:
 - vasocostringendo le strutture arteriolari.
 - stimolando la produzione di aldosterone.
 - stimolando la produzione di ADH.

nel complesso quindi aumentano LA PRESSIONE e la VOLEMIA.

Farmaci utilizzabili rispetto a questo tipo di controllo sono sicuramente:

- ACE INIBITORI che bloccano la formazione di angiotensina, si tratta di farmaci caratterizzati dal suffisso “-pril”
- SARTANI che vanno a competere con la angiotensina per il suo recettore, presentano generalmente il suffisso “-sartan”.
- GLI ANTIALDOSTERONICI come L'ALDACTONE, possono essere utili, ma sono generalmente poco utilizzati in clinica.
- DIURETICI ad azione prevalentemente renale possono incrementare la diminuzione del VCE attivamente.

Ricordiamo inoltre che IL SODIO di per se stesso inibisce la produzione di renina.

LE CAUSE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA:

in linea generale distinguiamo due tipi di ipertensione:

- IPERTENSIONE DI TIPO PRIMO caratterizzata da un aumento delle concentrazioni ematiche di RENINA, il meccanismo di incremento della pressione è fondamentalmente la VASOCOSTRIZIONE. A livello terapeutico si utilizzano i farmaci AB:
 1. ACE INIBITORI.
 2. BETA BLOCCANTI.
 3. Eventualmente dei calcio antagonisti.
- IPERTENSIONE DI SECONDO TIPO caratterizzata da UN AUMENTO DELLE CONCENTRAZIONI DI SODIO E DEL VOLUME CIRCOLANTE EFFETTIVO, si tratta di un meccanismo quindi SODIO DIPENDENTE, essendo presenti elevate quantità di sodio, la produzione di RENINA sarà ridotta. Dal punto di vista diagnostico lo scompenso si registra come il calo della renina circolante accompagnato da un incremento della pressione arteriosa. I farmaci utilizzati in questo caso sono farmaci di tipo CD:
 1. CALCIO ANTAGONISTI
 2. DIURETICI.
 3. Viene consigliata in questo caso una dieta iposodica.

È importante distinguere tra questi due tipi di ipertensione anche nella impostazione della TERAPIA.

EZIOLOGIA DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA:

distinguiamo dal punto di vista eziologico diversi tipi di ipertensione:

- IPERTENSIONE ESSENZIALE che conta per il 90% dei casi di ipertensione complessivi, si tratta di una ipertensione di cui non si conosce la causa. Oggi si tende a pensare che la causa prima di questo tipo di patologia sia un deficit di eliminazione del sodio a livello renale che fino ad una certa età viene compensato grazie alla attività di altri sistemi, ma emerge già a 25-30 anni. Dal punto di vista eziologico diciamo che:
 - la causa è fondamentalmente genetica e legata a mancato smaltimento del sodio presente nel sangue.
 - Con l'età il deterioramento delle strutture renali e la loro iperattivazione può portare ad un aggravarsi della situazione.
- IPERALDOSTERONISMO, visto in precedenza, si distingue in due tipi:
 - PRIMARIO legato alla attività di un TUMORE BENIGNO ricordiamo provoca:
 - INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA legato all'incremento del riassorbimento di sodio in cambio di potassio a livello del tubulo renale.
 - INCREMENTO DELLA ACIDITÀ METABOLICA legato all'incremento delle

concentrazioni di ioni potassio a livello del tubulo e quindi all'incremento della sua positività che impedisce lo smaltimento di protoni presenti nel sangue.

- SECONDARIO legato invece alla attivazione del sistema RAAAS che può provocare:

- incremento del VCE e quindi un incremento della pressione arteriosa.
- INCREMENTO DELLA ALCALOSI METABOLICA: in questo caso, infatti, l'aldosterone espelle nel tubulo non sodio, ma protoni, portando ad un netto incremento della concentrazione di bicarbonati in circolo liberi dal protone che normalmente li tamponerebbe.

Spesso un IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO si associa a INSUFFICIENZA CARDIACA come vedremo.

- NEUROGENA da stress prolungato, si tratta di una ipertensione di tipo I legata alla iperattivazione del sistema RAAAS fondamentalmente.
- RIDUZIONE DEL TESSUTO E DELLA MASSA RENALE, si tratta di una ipertensione di tipo II in quanto il rene non è più in grado di regolare la secrezione di sodio con le urine.
- DA STENOSI DI ARTERIA RENALE, si tratta di una ipertensione di tipo I.
- DA TOSSICOSI GRAVIDICA, di tipo I e legata all'ispessimento dei capillari glomerulari.

LA REGOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ CARDIACA:

LA PORTATA CARDIACA normalmente è di circa 5,5l/min (inferiore del 20% nelle donne), ed è, in situazioni normali, sotto il controllo di due meccanismi fondamentali:

- LA LEGGE DI FRANK STARLING per cui il cuore sano espelle sempre il volume ematico intero che arriva dalle strutture venose, questo è reso possibile dal fatto che l'incremento della tensione della parete cardiaca provoca un incremento diretto della forza contrattile.
- IL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO: la noradrenalina agisce prevalentemente stimolando la attività contrattile cardiaca. Anche la attivazione simpatica dipende dal volume in arrivo, nello specifico:
 - dall'incremento di tensione sulla parete dell'atrio destro percepita dai recettori cardiaci.
 - dalla attività dei recettori pressori aortici e carotidei.

Che agiscono direttamente a livello delle strutture del centro vasomotore incrementando la attività simpatica

LA GITTATA CARDIACA DIPENDE QUINDI FONDAMENTALMENTE DAL RITORNO VENOSO e IL RITORNO VENOSO È SOTTO IL CONTROLLO FONDAMENTALMENTE DELLA ATTIVITÀ PERIFERICA e dalla sua COMPLIANCE; se incrementa lo sforzo fisico:

- si dilatano le strutture vasali periferiche.
- l'incremento del volume di sangue in arrivo dalla periferia porta ad un incremento del ritorno venoso.
- l'incremento del ritorno venoso provoca un incremento della attività cardiaca tramite i meccanismi sopra descritti.

LA REGOLAZIONE PERIFERICA DELLA ATTIVITÀ CARDIACA e SUE ALTERAZIONI:

la dilatazione periferica è fondamentalmente METABOLISMO DIPENDENTE e legata soprattutto al CALO DEL pH DOVUTO ALL'INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ METABOLICA; fattori che possono influire oltre al pH sulla dilatazione vasale periferica sono:

- lo sforzo fisico stesso che provoca un incremento del consumo di ossigeno e quindi della sua necessità.
- ipertiroidismo: la presenza di ormoni di natura tiroidea stimola la attività metabolica disaccoppiando ossidazione e fosforilazione, l'attivazione di questo tipo di sistema incrementa il consumo di metaboliti ma provoca un calo della produzione di ATP. L'effetto è il medesimo di un calo del flusso di ossigeno, aumenta quindi il flusso di sangue alla periferia e la frequenza cardiaca.
- anemia: provoca un calo del flusso di ossigeno alla periferia stimolando la vasodilatazione e la frequenza cardiaca.
- beriberi: avitaminosi da B1; la vitamina B1 o tiamina migliora l'utilizzo di nutrienti digeriti e di conseguenza è molto utile a questo proposito.
- fistola ATERO-VENOSA: si tratta di una comunicazione patologica tra strutture venose e arteriose per cui si ha un NETTO INCREMENTO DEL RITORNO DI SANGUE AL CUORE in virtù del passaggio di sangue arterioso direttamente al sistema venoso. Pazienti soggetti a questo tipo di patologia presentano un SOVRACCARICO DEL RITORNO DI SANGUE AL CUORE. Fisiologicamente nel feto e patologicamente nell'adulto, il dotto di botallo genera una comunicazione tra il sangue arterioso della aorta e quello della arteria polmonare; la sua riapertura quindi:
 1. incrementa il flusso di sangue al circolo polmonare che viene generalmente smaltito senza problemi.
 2. incrementa il flusso di sangue a livello del cuore sinistro.
 3. il cuore sinistro incrementa la sua gittata.

L'INSUFFICIENZA CARDIACA:

dal punto di vista clinico possiamo distinguere:

- SCOMPENSO CARDIACO: si definisce scompenso una situazione in cui il cuore non riesce a far fronte alle necessità dell'organismo, in una situazione del genere il cuore non riesce ad espellere tutto il sangue che gli arriva.
- INSUFFICIENZA CARDIACA: con cui si indicano tutte le deficienze della struttura del cuore, tutte le patologie ad esso legate; l'insufficienza cardiaca risulta a sua volta definibile in:
 - compensata nel momento in cui il paziente non presenti uno scompenso cardiaco.
 - scompensata che di fatto è sinonimica al termine scompenso cardiaco.

LA RISERVA CARDIACA:

la differenza fondamentale rispetto alla prestazione di un cuore è legata a quella che viene definita RISERVA CARDIACA: un individuo che presenta una patologia cardiaca presenta generalmente una riserva cardiaca maggiormente ridotta. Un cuore infartuato presenta chiaramente una diminuita riserva cardiaca. Da questo punto di vista possiamo ricordare che:

- riduzioni rispetto alla norma della RISERVA CARDIACA sono in generale DETTE INSUFFICIENZE CARDIACHE.
- la incapacità del cuore in un dato momento di rispondere alle necessità dell'organismo sono dette invece SCOMPENSI CARDIACI e sono generalmente conseguenti alla insufficienza cardiaca.

EDEMI DA SCOMPENSO CARDIACO:

l'insufficienza cardiaca provoca generalmente un incremento della pressione venosa a monte del cuore: tale incremento di pressione genera spesso degli edemi che si

manifestano, per motivi legati prevalentemente alla forza di gravità, a livello degli arti inferiori.

POSSIBILI CAUSE DI UNA INSUFFICIENZA CARDIACA:

possiamo dire fondamentalmente che le cause di una insufficienza cardiaca POSSONO ESSERE:

- **ALTERAZIONI DEL MUSCOLO CARDIACO** a loro volta classificabili in:
 - **PRIMITIVE** che possono essere associate a:
 - miocarditi: infiammazioni o infezioni del miocardio; oltre alle eventuali infezioni di natura batterica è importante ricordare il ruolo che virus di tipo Coxsackie B, virus della famiglia dei picornavirus, possono avere sul muscolo cardiaco indebolendolo e portando a cardiopatie dilatative anche in età piuttosto giovane.
 - cardiopatie come per esempio la cardiopatia tossica alcolica, relativamente frequenti.
 - aritmie: lo scompenso cardiaco può provocare l'insorgenza di aritmie, ma LE ARITMIE STESSE POSSONO ESSERE ALLA BASE DELLO SCOMPENSO CARDIACO, nello specifico tachicardie parossistiche spesso instabili, possono generare questo tipo di problemi in quanto riducono significativamente la funzionalità del cuore.
 - **SECONDARIE** quali:
 - insufficienza coronarica che riduce la prestazione cardiaca.
 - infarto che riduce la funzionalità cardiaca.
- **DIFETTI DEL RIEMPIMENTO DEL CUORE:**
 - patologie **VALVOLARI** come una stenosi mitralica: la stenosi mitralica, che può essere causata da infiammazione della valvola per cause batteriche³ o di altra natura, porta alla formazione di lesioni cicatriziali a livello della valvola cardiaca stessa, l'irrigidirsi delle lesioni valvolari stesse provoca una diminuzione del passaggio di sangue attraverso la valvola stessa.
 - calo del volume ematico come nel caso di emorragie.
 - tamponamento cardiaco: il cuore, costretto, non si dilata adeguatamente; due casi possono essere:
 - Un foro di proiettile per esempio può provocare una patologia di questo tipo:
 - si genera una comunicazione tra le cavità cardiache e il pericardio.
 - il pericardio si riempie di sangue.
 - il pericardio, rigonfio, resiste alla attività cardiaca e provoca una mancata dilatazione delle camere stesse.
 - una pericardite può generare una patologia di questo tipo:
 - l'infezione o infiammazione provoca un incremento della produzione di fluidi a livello pericardico che comprime il cuore.
 - La cicatrizzazione del tessuto può portare eventualmente alla sua **CALCIFICAZIONE** e si parla di cuore a corazza, l'unica alternativa terapeutica a questo punto è rompere chirurgicamente il pericardio calcificato.
- **SOVRACCARICO DEL CUORE** che può essere di tipo:
 - **PRESSORIO O SISTOLICO** per cui il cuore deve incrementare la attività di

3 Generalmente su valvola nativa i principali responsabili sono lo streptococcus pyogenes e lo stafilococcus aureus, possono provocare tale patologia anche enterococchi e streptococchi viridanti, lo pseudomonas aeruginosa. Su valvola nativa una delle principali cause di infezioni valvolari è sicuramente lo streptococcus epidermidis.

sistole e la pressione in uscita; un sovraccarico di questo tipo può essere causato da:

- incremento della pressione arteriosa media: il livello pressorio generato dal ventricolo sinistro deve aumentare in modo direttamente proporzionale all'incremento della pressione arteriosa media.
 - incremento della pressione polmonare, soprattutto in relazione a patologie di natura infiammatoria o infettiva del polmone che provocano ipertensione polmonare.
 - stenosi della valvola aortica: la stenosi della valvola aortica incrementa la attività pressoria del cuore nel tentativo di vincere la resistenza esercitata dalla valvola.
- **VOLUMETRICO O DIASTOLICO:** incremento quindi del sangue in arrivo al cuore. Dal punto di vista patologico le cause possono essere:
- insufficienze valvolari:
 - mitralica: il ventricolo sinistro con la sua contrazione provoca il riversarsi del sangue direttamente a livello dell'atrio, non solo a livello aortico. Il sangue atriale in arrivo, quindi, si somma a quello in arrivo dai polmoni provocando un iperriempimento atriale.
 - aortica: lo stesso concetto si applica alla valvola aortica, il cuore invia il sangue alla aorta, ma con l'attivazione dell'effetto windkessel il sangue ritorna nel ventricolo stesso riempiendolo.
 - fistole ed altre comunicazioni aterovenose patologiche che portano ad un incremento del carico cardiaco, la fistolizzazione avviene soprattutto a livello FEMORALE. In questa categoria rientrano anomalie congenite più o meno frequenti.
- **AUMENTO DELLA RICHIESTA** si tratta di un sovraccarico diastolico legato per esempio a:
- sforzo fisico.
 - Febbre; la febbre agisce in modo significativo sul sistema cardiovascolare:
 - il nostro metabolismo è temperatura dipendente.
 - la febbre provoca per OGNI GRADO DI TEMPERATURA UN INCREMENTO DI 7 BATTITI AL MINUTO, questo dipende soprattutto dalla attività del centro termoregolatore ipotalamico influenzato dalla presenza di IL1; l'innescare dei meccanismi di produzione del calore provoca un aumento della attività simpatica cui consegue:
 - una costrizione vasale periferica significativa capace di decrementare la dispersione del calore tramite un meccanismo simpatico.
 - Un incremento della frequenza cardiaca.

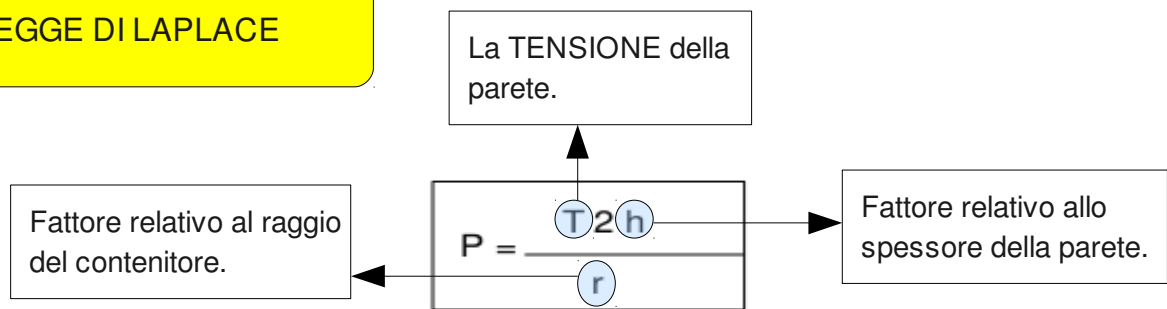
LA LEGGE DI LAPLACE E L'INSUFFICIENZA CARDIACA:

possiamo dire fondamentalmente che la forza che distende le pareti cardiache è:

- proporzionale al raggio della camera cardiaca r.
- inversamente proporzionale allo spessore della parete della camera cardiaca h.

Il sovraccarico cardiaco, sia esso sistolico o diastolico, è legato ad un incremento della tensione della parete quantificabile tramite la legge di Laplace.

LEGGE DI LAPLACE

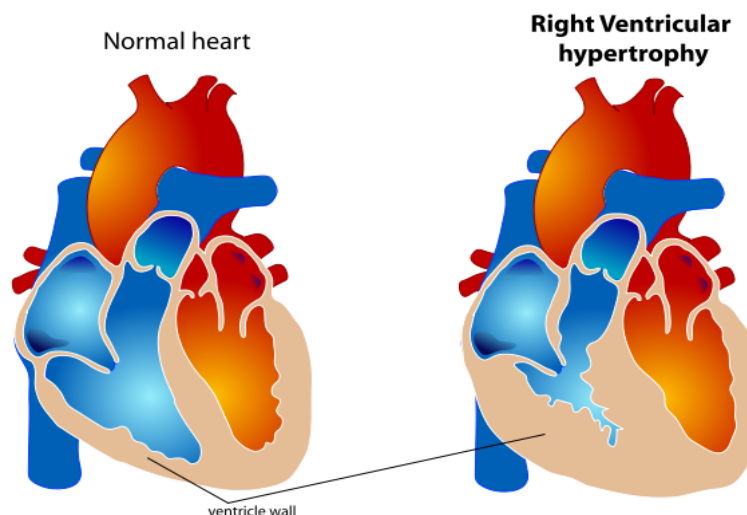


EFFETTO DEL SOVRACCARICO PRESSORIO o SISTOLICO o POST CARICO:

si tratta di una insufficienza caratterizzata, come accennato, da un incremento della pressione aortica, il cuore risponde in questo modo:

- riduce il RAGGIO del ventricolo.
- incrementa LO SPESSORE DELLA PARETE.

lo spessore della parete incrementa verso l'interno della struttura della camera cardiaca, ne consegue che il cuore si ipertrofizza e la attività aumenta: in virtù di questi meccanismi di gestione, il carico sistolico è abbastanza gestibile dal cuore stesso.



EFFETTO DEL SOVRACCARICO VOLUMETRICO o DIASTOLICO o PRECARICO:

in caso di sovraccarico di tipo volumetrico, il cuore reagisce in modo differente:

- incrementa il raggio, incrementando il volume in arrivo.
- incrementa in piccola parte:
 - la distensione delle pareti in risposta all'aumento di volume in arrivo.
 - lo spessore della parete: la parete non diviene certo paragonabile in spessore a quella caratteristica di una ipertrofia concentrica, si parla infatti di IPERTROFIA ECCENTRICA di piccola entità. Prelude generalmente ad uno scompenso cardiaco significativo.

LA TENSIONE:

In caso di insufficienza cardiaca la TENSIONE gioca un ruolo fondamentale, dalla tensione infatti dipendono:

- la forza di contrazione.
- l'ipertrofia cioè l'incremento di spessore della parete cardiaca che si realizza con il seguente meccanismo:

- l'incremento del tono simpatico attiva la produzione di adrenalina.
- l'adrenalina stimola la produzione di AMP ciclico.
- L'AMP ciclico attiva la protein chinasi A che STIMOLA LA TRASCRIZIONE DI PROTEINE STRUTTURALI e quindi L'IPERTROFIZZAZIONE DELLA PARETE CARDIACA.
- il consumo di ossigeno: l'incremento della tensione porta ad un incremento del consumo di ossigeno e di metaboliti, ancor più grave se accompagnata da un incremento della frequenza.

SCOMPENSO ANTEROGRADO E RETROGRADO:

dal punto di vista dell'effetto della deficienza della attività cardiaca possiamo distinguere:

- LO SCOMPENSO ANTEROGRADO per cui il cuore invia meno sangue alla periferia e che risulta legato prevalentemente ad un calo della gittata.
- LO SCOMPENSO RETROGRADO per cui il ristagno di sangue a monte della struttura cardiaca provoca un incremento della pressione venosa.

si tratta in ogni caso di DEFINIZIONI UNICAMENTE TEORICHE in quanto ENTRAMBE LE FORME, sia anterograda che retrograda, SI PRESENTANO CONTEMPORANEAMENTE.

DIFFERENZE NEI DUE TIPI DI CUORE:

i due tipi di cuore sono generalmente separati uno dall'altro da questo punto di vista:

- UNO SCOMPENSO SINISTRO provoca:
 1. congestione polmonare.
 2. eventualmente EDEMA POLMONARE che porta alla morte del paziente.
 3. Possibile mancata perfusione periferica con ischemia tissutale.In quanto l'accumulo a monte di sangue non smaltito si riversa a livello alveolare.
- UNO SCOMPENSO DESTRO provoca:
 1. congestione sistemica che si ripercuote soprattutto su:
 1. FEGATO che assume una particolare struttura in virtù della congestione da sangue venoso e diviene particolarmente grande.
 2. IL CIRCOLO PORTALE IN GENERALE a livello del quale incrementa la pressione, tale incremento di pressione porta spesso a SPELNOMEGALIA.
 3. L'accumulo di liquidi può generare anche un interessamento di cavità naturali quali:
 1. pleura.
 2. Pericardio.
 3. Spazio peritoneale.E portare ad interessamento diffuso dell'intero organismo con la formazione di ASCITI o simili.
 2. eventualmente EDEMI PERIFERICI.

L'INSUFFICIENZA CARDIACA COMPENSATA:

la patologia cardiaca può essere compensata in modo ottimale sia dalla terapia sia da fattori di tipo comportamentale. DUE SEGNI consentono di IDENTIFICARE UNA INSUFFICIENZA CARDIACA COMPENSATA:

- A RIPOSO L'INCREMENTO DELLA PRESSIONE ATRIALE: anche se il ristagno di sangue non si riflette sulle strutture periferiche, l'atrio si dilata e incrementa la sua pressione interna a causa della ridotta capacità del cuore.
- SOTTO SFORZO IL CALO DELLA RISERVA CARDIACA: che emerge chiaramente in caso di sforzo fisico in forma di:
 - TACHICARDIA di dipendenza simpatica.

- PALLORE E SUDORAZIONE di dipendenza simpatica.
- DISPNEA per insufficiente irrorazione cerebrale.

Questo anche se non si va incontro ad un effettivo scompenso cardiaco.

IPERVOLEMIA E SCOMPENSO CARDIACO:

il cuore durante una insufficienza cardiaca invia meno sangue alle strutture periferiche, di conseguenza si assiste a:

- calo della gittata ventricolare.
- attivazione del sistema simpatico che provoca vasocostrizione.

Queste due fondamentali reazioni si ripercuotono sulle strutture renali dove:

- si riduce la filtrazione in virtù del calo della pressione.
- Si attiva il sistema RAAAS e quindi la produzione di:
 - ANGIOTENSINA
 - ADH.
 - ALDOSTERONE.

nel complesso quindi si ha UN INCREMENTO DEL VCE.

CONSEGUENZE DELLA IPERVOLEMIA:

l'ipervolemia, causata dall'incremento della attività di riassorbimento renale, può presentare effetti molto diversi sull'organismo del paziente:

- IPERVOLEMIA MODERATA: il ritorno venoso aumenta e per la legge di Frank Starling incrementano ANCHE LA GITTATA E LA ATTIVITÀ CARDIACA, di conseguenza la situazione non è affatto negativa.
- IPERVOLEMIA GRAVE presenta effetti molto negativi; l'incremento del volume circolante effettivo provoca un ulteriore peggioramento della situazione e si assiste a:
 - dilatazione cardiaca.
 - in caso di SCOMPENSO diastolico SINISTRO la congestione polmonare può provocare:
 - deossigenazione del sangue.
 - edema polmonare.
 - in caso di scompenso diastolico DESTRO si possono avere edemi periferici soprattutto perimalleolari.



LA TERAPIA DELLO SCOMPENSO:

prevede generalmente l'utilizzo di:

- **DIURETICI** che riducendo la volemia:
 - riducono il PRE CARICO.
 - Provocano un calo del consumo di ossigeno.

DIURETICO	FAMIGLIA	LUOGO DI AZIONE	EFFETTO	EFF COLLATERALE
ACETAZOLAMIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca anidrase carbonica	acidosi
CLORAZIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca il simporto sodio cloro	attivazione RAAAS
FUROSEMIDE	derivati di sulfonamide	D1	blocca la pompa cloro	attivazione RAAAS
SPIRONOLATTONE	antialdosteronico	tubulo prossimale	blocca l'aldosterone	acidosi
AMILORIDE	Derivati di pirazinoilguanidina		blocca il riassorbimento di sodio	acidosi

- **ANTI IPERTENSIVI** come gli ACE INIBITORI che:
 - portano ad un calo della pressione arteriosa.
 - riducono il POST CARICO.
 - Provocano un calo del consumo di ossigeno.
- **FARMACI DIGITALICI** come il LANOXIN che:
 - aiutano la captazione di calcio nel miocardio bloccando parzialmente la pompa sodio-potassio ad ATP: l'incremento del sodio intracellulare provoca l'inversione dell'antiporto sodio-calcio incrementando quindi L'APPORTO INTRACELLULARE DI CALCIO E LA CONTRATTILITÀ CARDIACA.
 - incrementano la frazione di eiezione, permane una quantità minore di sangue nelle camere cardiache e conseguentemente CALA IL CARICO DIASTOLICO, il sangue infatti in arrivo trova la camera atriale vuota.
 - riducono la TENSIONE e il CONSUMO DI OSSIGENO.
- **NITROGLICERINA E DERIVATI**: si tratta di un vasodilatatori, farmaci utili a questo

proposito sono il Carvasin sublinguale o la Trinitina, spesso utilizzati contro l'angina pectoris. L'attività di questo farmaco è quella di:

- ridurre la contrazione del circolo arterioso portando ad un CALO DEL POST CARICO.
- ridurre la contrazione delle vene cave portando ad un CALO DEL PRE CARICO, arriva meno sangue al cuore.

il cuore quindi risulta meno impegnato e calano la tensione e il consumo di ossigeno. Dal punto di vista farmacologico si possono utilizzare dei cerotti che inviano nel sangue quantità costanti di farmaco nelle 24 ore.

I BETA BLOCCANTI NON DEVONO MAI ESSERE UTILIZZATI NELLA GESTIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO: i beta bloccanti sono inibitori della attività simpatica, avrebbero l'effetto quindi di RIDURRE L'INOTROPISMO e quindi di INCREMENTARE LA TENSIONE E IL CONSUMO DI OSSIGENO.

IL REMODELING CARDIACO:

Anche se la giustificazione per una tendenza allo scompenso cardiaco legata ad una insufficienza cardiaca compensata permane, come gravità, costante nel tempo, il paziente va incontro ad un DETERIORAMENTO DELLA POPOLAZIONE CELLULARE CARDIACA per cui anche una IPERTROFIA CONCENTRICA, con il tempo e con il deterioramento, DIVIENE UNA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA. La perdita delle cellule del miocardio provoca:

- un calo della attività contrattile.
- un calo dello spessore della parete.

MALATTIA DEL CUORE CRONICA E REMODELING CARDIACO:

una patologia cronica del cuore provoca generalmente quello che viene definito HEART REMODELING, processo che provoca:

- ipertrofia patologica delle cellule del miocardio.
- incremento della attività apoptotica.

che alla lunga provoca UNO SCOMPENSO CARDIACO.

L'IPERTROFIA PATOLOGICA:

a seguito dello stimolo da parte di fattori di crescita, una cellula del miocardio può prendere strade differenti:

- andare incontro ad apoptosi.
- disorganizzare le strutture sarcomeriche divenendo meno efficace.
- andare incontro ad IPERTROFIA, una ipertrofia FISIOLOGICA È UNA IPERTROFIA DA ATLETA, che si sviluppa in modo equilibrato, una IPERTROFIA PATOLOGICA INVECE può presentarsi, come accennato in precedenza, in due modi:
 - IPERTROFIA CONCENTRICA per cui le fibre:
 - si accorciano e sono tozze.
 - tendono a disporsi in parallelo.
 - IPERTROFIA ECCENTRICA per cui le fibre presentano:
 - una morfologia molto allungata e modestamente spessa.
 - Una disposizione in serie, fondamentale per incrementare il raggio della camera cardiaca.

L'IPERTROFIA PATOLOGICA QUINDI È PROFONDAMENTE DIFFERENTE DALLA IPERTROFIA FISIOLOGICA da due punti di vista:

- dal punto di vista morfologico come detto in precedenza.
- dal punto di vista molecolare: le cellule ipertrofiche patologiche tendono ad esprimere GENI EMBRIONALI tra cui:

- una MIOSINA EMBRIONALE meno sensibile allo stimolo e che decrementa quindi in modo ancor più significativo la resa.
- il PEPTIDE NATRIURETICO ATRIALE: la produzione di questo ormone in caso di insufficienza cardiaca, non ha effetto in quanto I RECETTORI RENALI PERDONO NOTEVOLMENTE IN SENSIBILITÀ CON L'INCREMENTO DELLO STIMOLO⁴.

Dal punto di vista macroscopico inoltre il cuore PERDE LA SUA FORMA OVALARE e le camere cardiache divengono CIRCOLARI: si assiste quindi ad un incremento del raggio nelle regioni equatoriali dell'asse maggiore della camera cardiaca.

Dal punto di vista del peso ricordiamo che il cuore normale pesa circa 300 grammi, in casi patologici si assiste anche a:

- incremento del peso di due-tre volte è normale in pazienti affetti da:
 - ipertensione arteriosa.
 - Danno ischemico al cuore.
 - Patologia ischemica cardiaca.
 - Stenosi aortica.
 - Insufficienza della valvola mitrale.
 - Cardiomiopatia dilatativa.
- Incremento del peso anche di tre-quattro volte si può apprezzare in pazienti affetti da:
 - insufficienza valvolare aortica.
 - Cardiomiopatia ipertrofica.

VARIAZIONI CITOLOGICHE DEL RIMODELLAMENTO CARDIACO:

la cellula che va incontro al rimodellamento assume dei caratteri peculiari, nello specifico:

- incremento del numero di sarcomeri che di possono disporre, come visto in precedenza, in serie o in parallelo.
- Incremento del numero di MITOCONDRI.
- Incremento della dimensione del nucleo legato, sembra, ad un aumento della ploidia: il materiale genetico si replica, ma LA CELLULA NON VA INCONTRO A MITOSI.

LE CAUSE DEL REMODELING PATOLOGICO E LO STRESS BIOCHIMICO:

il remodeling patologico del cuore è legato non solo al fattore FISICO IDRODINAMICO precedentemente descritto, ma anche ad un FATTORE BIOCHIMICO SIGNIFICATIVO. Le cause sarebbero quindi due, PRESSORIA e BIOCHIMICA.

I FATTORI BIOCHIMICI⁵:

un fattore molto studiato appartiene alla FAMIGLIA DELLA INTERLEUCHINA 6 che presenta uno specifico recettore a livello cardiaco, l'ingaggio di tale recettore provoca:

- STIMOLAZIONE DEI PROCESSI APOPTOTICI.
- RIORGANIZZAZIONE DEI SARCOMERI e quindi loro eventuale insufficienza.
- INCREMENTO DELLA ESPRESSIONE DI GENI EMBRIONALI.

si è quindi scoperto di recente che IL CARATTERE FONDANTE DEI PROCESSI DI REMODELING CARDIACI È LEGATO ANCHE E SOPRATTUTTO AI FATTORI BIOCHIMICI ASSOCIATI ALL'INCREMENTO DELLO STRESS PATOLOGICO. Fattori che

4 Il calo della sensibilità al peptide natriuretico atriale potrebbe essere utilizzato nella diagnosi di cardiomiopatie dilatative compensate.

5 Osservazioni relative alla presenza di stress biochimici sono state eseguite sul campo: pazienti che facevano uso di ACE inibitori e beta bloccanti, presentano una VITA MOLTO PIÙ LUNGA rispetto a pazienti che invece non ne facevano uso, anche in assenza di pressione elevata vengono quindi somministrati tali farmaci.

possono contribuire oltre alla interleuchina sei sono:

- ADRENALINA.
- NORADRENALINA.
- ENDOTELINA.
- ISTAMINA.
- ORMONE DELLA CRESCITA.
- MEDIATORI INFIAMMATORI quali:
 - TNF.
 - LPS.
 - IL1.

TNF e IL1 in particolare VENGONO PRODOTTE DALLE CELLULE DEL MIOCARDIO IN FASE DI TRASFORMAZIONE e AGISCONO IN SENSO AUTOCRINO STIMOLANDO L'APOPTOSI.

ALTERAZIONE DELLA AZIONE DELLA NORADRENALINA:

la adrenalina in situazioni FISILOGICHE tramite recettori di tipo beta:

- incrementa la produzione di AMP ciclico.
- PROVOCA LA ATTIVAZIONE DELLA PKA.
- LA PKA AGISCE A LIVELLO NUCLEARE stimolando la produzione di FOSFOLAMBANO.

IL FOSFOLAMBANO REGOLA L'APERTURA DEI CANALI AL CALCIO A LIVELLO DEL RETICOLO SARCOPLASMATICO: l'incremento della sua concentrazione incrementa quindi la attività contrattile cardiaca.

IN CONDIZIONI PATOLOGICHE, quindi nel cuore scompensato soprattutto in modo cronico, viene stimolata la produzione di UNA BETA ADRENERGIC RECEPTOR KINASE che DESENSIBILIZZA IL RECETTORE BETA ADRENERGICO che risponde in maniera minore alla adrenalina.

TERAPIA DEL REMODELING CARDIACO:

la terapia del remodeling cardiaco può essere di tipo:

- FARMACOLOGICO e si basa prevalentemente:
 - nelle fasi di scompenso cardiaco vero e proprio su DIURETICI.
 - nella prevenzione della alterazione della struttura cardiaca su:
 - ACE INIBITORI.
 - BETA BLOCCANTI.che riducono lo stress biochimico.
- CHIRURGICA: spesso si rimuove parte della struttura cardiaca onde decrementare l'effetto della ipertrofia.

I BETA BLOCCANTI:

I BETA BLOCCANTI NELLA GESTIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO NON DEVONO MAI ESSERE SOMMINISTRATI, possono essere utilizzati però:

- nei pazienti GIOVANI.
- nei pazienti COMPENSATI DA ALTRI TIPI DI TERAPIA.

per decrementare l'effetto remodeling, si utilizzano in ogni caso DEI BETA BLOCCANTI PARTICOLARI che presentino un effetto prevalentemente orientato alla inibizione del remodeling.

RISPOSTA E TERAPIA DELLA ISCHEMIA CARDIACA:

il trattamento della patologia ischemica cardiaca sfrutta farmaci che vengono di fatto utilizzati, almeno in parte, anche nel trattamento della insufficienza cardiaca, nello

specifico ricordiamo:

- **DERIVATI DELLA NITROGLICERINA** essenziali nel ridurre il pre e post carico, tramite la riduzione dell'affaticamento cardiaco si impedisce la formazione di edemi
- **BETA BLOCCANTI** come il Lopresor, nel caso della ischemia cardiaca sono i farmaci di **PRIMA SCELTA**, nel complesso l'effetto è il seguente:
 - cala la tachicardia.
 - cala la forza contrattile.
 - cala la contrazione venosa.
 - cala la pressione arteriosa.**L'EFFETTO DEFINITIVO È QUELLO DI RIDURRE IL CONSUMO DI OSSIGENO.**
I beta bloccanti sono anche **ANTIARITMICI**, di conseguenza possono prevenire fibrillazioni gravi spesso associate a fenomeni ischemici.
- **TROMBOLITICI.**
- **ANGIOPLASTICA.**
- **BYPASS.**

CELLULE STAMINALI E TERAPIA DELLA PATOLOGIA CARDIACA:

fino a qualche anno fa si pensava che il cuore fosse assolutamente **INCAPACE DI FENOMENI RIGENERATIVI**: secondo la dicitura tradizionale il miocardio sarebbe infatti **UN TESSUTO PERENNE⁶** come il tessuto nervoso. Oggi sappiamo che **NON È COSÌ**: negli ultimi 10 anni si sono fatte scoperte significative a questo proposito e sappiamo che **NEL TESSUTO MIOCARDICO SONO PRESENTI DEI CARDIOMIOCITI CHE VANNO INCONTRO A FENOMENI MITOTICI**, si tratta di una scoperta notevole soprattutto in relazione al fatto che, normalmente, un qualsiasi tessuto muscolare si **RIGENERA IN SENSO CICATRIZIALE FORMANDO UNA CICATRICE**. Nello specifico in **OCCASIONE DI INFARTO MIOCARDICO ACUTO** nelle regioni poste **AI LIMITI TRA LA REGIONE INFARTUATA E QUELLA SANA SI POSSONO TROVARE DELLE CELLULE IN FASE DI MITOSI**.

OSSERVAZIONI A FAVORE DELLA PRESENZA DI CELLULE STAMINALI NEL MIOCARDIO:

nel corso degli anni, anche prima della effettiva scoperta della presenza di cardiomiociti mitotici nel tessuto cardiaco, molti avevano osservato come la presenza di una attività mitotica fosse di fatto ipotizzabile rispetto ai fenomeni di rimodellamento cardiaco. Nello specifico ricordiamo che sono state proposte diverse teorie

- **ATTIVITÀ MITOTICA ED IPERTROFIA COMPENSATORIA**: la ipertrofia cardiaca veniva un tempo giustificata come una **IPERTROFIA CELLULARE** non come una **IPERPLASIA CELLULARE** capace quindi di dare:
 - un mantenimento del pool cellulare.
 - un incremento della attività contrattile cellulare vera e propria.Molti osservarono tuttavia che **UNA IPERPLASIA NON POTESSE ESSERE SUFFICIENTE A GIUSTIFICARE UN TALE INCREMENTO DEL PESO E DELLA MASSA**.
- **ATTIVITÀ MITOTICA E APOPTOSI DEI CARDIOMIOCITI**: a giustificare la presenza

6 distinto dai tessuti **LABILI** in continua trasformazione (emopoietico ed epiteliale) e **STABILI** capaci di innescare potenzialmente fenomeni proliferativi capaci di rigenerare gran parte dell'organo in caso di perdita di tessuto (fegato per esempio). Nel momento in cui si somministrano farmaci **ANTIBLASTICI** ci si deve preoccupare dei tessuti in attiva proliferazione in particolare il midollo osseo dove si possono creare seri problemi legati a:

- piastrinopenia a breve termine.
- anemia: questo tipo di fattore in particolare a lungo termine vista l'emivita dei globuli rossi.
- leucocitopenia in particolare in relazione a neutrofili che incrementa il rischio infettivo.

di fenomeni di rigenerazione si aggiunge il fatto che L'1% DELLE CELLULE CARDIACHE È IN FASE DI APOPTOSI IN TUTTI I TESSUTI CARDIACI ANALIZZATI DAL PUNTO DI VISTA ANATOMOPATOLOGICO. La continua perdita cellulare che ne conseguirebbe, se non compensata tramite mitosi, porterebbe alla perdita dell'intero tessuto in tempi rapidi.

Queste ipotesi vennero confermate con la osservazione a posteriori DI CELLULE IN EFFETTIVA FASE DI MITOSI NEL TESSUTO CARDIACO.

CICATRIZZAZIONE E MITOSI:

l'esito di un infarto del miocardio risulta in definitiva essere una CICATRICE, non una proliferazione del tessuto muscolare, la giustificazione al fatto CHE LA ATTIVITÀ MITOTICA NON È EFFICACE È LA SEGUENTE: IL DEPOSITO DEL COLLAGENE SULLA LESIONE, che avviene in tempi molto rapidi, HA LA CAPACITÀ DI INIBIRE DIRETTAMENTE LA PROLIFERAZIONE DEI CARDIOMIOCITI. Ad oggi sappiamo che IL MEDESIMO FENOMENO SI ESTRINSECA A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO: nel momento in cui cominciano i fenomeni di cicatrizzazione, la proliferazione della terminazione neuronale recisa si BLOCCA⁷.

LE CELLULE STAMINALI DEL MIOCARDIO:

Le cellule in attiva proliferazione osservate a livello del miocardio, dovrebbero essere, logicamente, cellule STAMINALI; dal punto di vista molecolare tali cellule si caratterizzano per la presenza di TRE MARKERS FONDAMENTALI individuati tramite anticorpi monoclonali specifici.

LO STUDIO DEL CAMPIONE:

nel complesso il campione venne preparato e trattato con anticorpi:

- ANTI-MIOSINA per determinare la presenza di cardiomiociti e colorati in rosso.
- ANTI-NUCLEO e colorati IN BLU.
- ANTI MARKERS e colorati IN VERDE.

I MARKERS utili e specifici per individuare questo tipo di cellule sono fondamentalmente tre:

- C-KIT che di fatto è una molecola Ig simile.
- MDR1 o MULTI-DRUG RESISTENCE 1.
- SCA-1.

Le cellule che presentano questi tre marcatori a livello di membrana si caratterizzano per caratteri citotipici specifici quali:

- la MANCANZA DI MIOSINA: non si tratta infatti di CARDIOMIOCITI ma di CELLULE IN FASE DI DIFFERENZIAZIONE.
- possono essere IN ATTIVA PROLIFERAZIONE.
- si presentano generalmente di dimensioni inferiori rispetto ai cardiomiociti.

Questi stessi markers si possono ritrovare IN DIVERSE CELLULE DEL NOSTRO ORGANISMO e sono ASPECIFICI, MA SE COPRESENTI SULLA SUPERFICIE DI UNA CELLULA IDENTIFICANO UNA CELLULA STAMINALE CARDIACA. Molto spesso i tre markers utilizzati si trovano singolarmente su altre cellule staminali del nostro organismo.

PROVENIENZA DELLE CELLULE STAMINALI:

non è nota la provenienza delle cellule staminali in questione, ma si pensa che LA MAGGIOR PARTE DI TALI CELLULE DERIVI, DI FATTO, DAL MIDOLLO OSSEO, si tratterebbe quindi di cellule che:

- non sono differenziate e permangono, almeno inizialmente, nel midollo.

⁷ di fatto il blocco dei processi di cicatrizzazione SEMBRA ABBIA UN EFFETTO ESTREMAMENTE POSITIVO NELLA RISOLUZIONE DI TRAUMI SPINALI ANCHE GRAVI.

- Compongono l'1-2% delle cellule del sangue.
- Vengono attratte da STIMOLI DI NATURA INFIAMMATORIA presenti in sede.

lo stimolo di natura INFIAMMATORIA avrebbe quindi l'effetto di STIMOLARE LA PROLIFERAZIONE TISSUTALE: la attività infiammatoria delle regioni periferiche della lesione cardiaca stimola probabilmente la attivazione di questi tipi di cellule attirandole in grande quantità nella sede da rigenerare.

TERAPIA CON CELLULE STAMINALI:

di recente si sono eseguiti esperimenti relativi al trattamento dell'infarto del miocardio con cellule staminali midollari: tali cellule, iniettate direttamente nell'area della lesione si moltiplicano e proliferano sostituendo il tessuto: ad oggi non è statisticamente registrato quale sia il miglioramento effettivo della condizione del paziente. Sembra inoltre da test svolti di recente che IL RISULTATO RISULTI ANCORA MIGLIORE SE LE CELLULE STAMINALI UTILIZZATE NON VENGONO SELEZIONATE: la mancata eliminazione di cellule di matrice leucocitaria avrebbe la capacità, probabilmente tramite la produzione di CITOCHINE, di STIMOLARE LA PROLIFERAZIONE E LA DIFFERENZIAZIONE CELLULARE, è noto infatti che lo sviluppo di una cellula staminale dipende in modo molto stretto dall'ambiente in cui si colloca.

CELLULE STAMINALI NELL'ENCEFALO DEI MAMMIFERI:

nell'encefalo umano esistono delle cellule TOTIPOTENTI localizzate nello specifico:

- NEL BULBO OLFATTIVO, regione al di sotto delle zone ventricolari, tali cellule sono in contatto diretto, sembra, con le strutture del liquor contenuto nel ventricolo.
- AL DI SOTTO DELL'IPPOCAMPO.

queste cellule staminali possono di fatto differenziarsi in QUALSIASI CELLULA DELL'ENCEFALO o del TESSUTO NERVOSO. Tali cellule:

- si collocano anatomicamente nelle LEPTOMENINGI cioè pia madre e aracnoide, quindi in TUTTO IL SISTEMA NERVOSO.
- Potrebbero essere fondamentali nel MANTENIMENTO DEL POOL NEURONALE A LIVELLI FUNZIONALI nel corso della vita dell'uomo.

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE:

nel trattamento di lesioni dell'encefalo si potrebbero utilizzare:

- cellule staminali midollari trattate con fattori di crescita neuronali.
- cellule staminali provenienti dal CORDONE OMBELICALE: il cordone ombelicale così come la placenta, sono RICCHISSIMI DI CELLULE STAMINALI, recuperare tali cellule alla nascita e conservarle in azoto liquido consentirebbe di avere sempre una riserva cellulare terapeutica.
- cellule staminali EMBRIONALI: la ricerca su questo tipo di cellule potrebbe di fatto essere molto utile. Possiamo dire che ad oggi esistono alcuni impedimenti alla realizzazione di terapie basate su questo tipo di cellule:
 - QUESTIONE MORALE: l'utilizzo di un embrione per questo tipo di terapie può essere molto coinvolgente dal punto di vista morale sia rispetto all'utilizzo del materiale sia rispetto al suo reperimento.
 - L'UTILIZZO DELLE CELLULE EMBRIONALI fatte differenziare, è molto complesso dal punto di vista operativo e richiede una struttura di gestione di capacità considerevole per:
 - la conservazione dei tessuti prodotti in vitro.
 - La valutazione dei livelli di antigenicità e molto altro.che porterebbe di fatto alla costituzione di UN MERCATO fortemente riduttivo rispetto alla possibilità di applicare tali terapie su larga scala.
 - LE CELLULE STAMINALI EMBRIONALI non perdono certamente la loro ANTIGENICITÀ: normalmente un paziente che subisce un trapianto di midollo viene

trattato per tempi lunghissimi, l'intera vita, con farmaci immunosoppressivi, e il controllo delle antigenicità delle cellule STAMINALI POTREBBE ESSERE MOLTO COMPLESSO. Il problema è TANTO COMPLESSO soprattutto se si considera il fatto che SEMBRA OGGI LA MAGGIOR PARTE DELLE NEOPLASIE SIA LEGATA ALLA ATTIVITÀ ABERRANTE DI CELLULE STAMINALI. Questo sarebbe coprovato, del resto, anche dai risultati di alcune terapie sperimentali su cellule staminali che hanno provocato risvolti tumorali considerevoli.

LE STEATOSI EPATICHE

Con il termine STEATOSI EPATICA si intende L'ACCUMULO INTRACELLULARE DI TRIGLICERIDI A LIVELLO DEL FEGATO.

ASPETTO MACROSCOPICO:

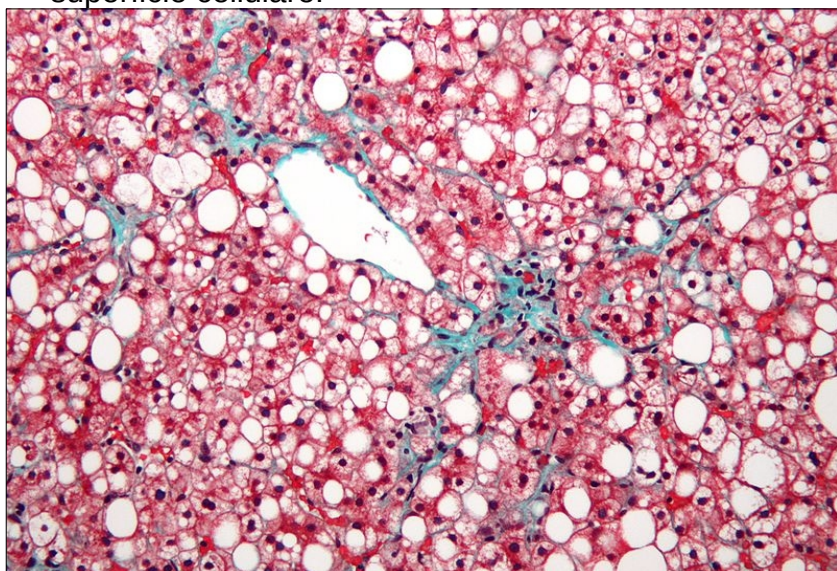
il fegato affetto da steatosi assume un aspetto decisamente alterato:

- ingrossato e incrementato in peso, può arrivare dai normali 1500 grammi anche a 2000-2500 grammi.
- di colore biancastro giallo.

Si tratta di una lesione che risulta REVERSIBILE PER LUNGHISSIMO TEMPO, non pericolosissima e che relativamente di frequente porta alla lesione CIRROTICA.

ASPETTO MICROSCOPICO:

si possono osservare delle gocce lipidiche biancastre, otticamente vuote a causa della colorazione con ematossilina eosina per l'azione dell'alcol, che occupano gran parte della superficie cellulare.



Campione istologico di fegato con steatosi epatica non alcolica, si riconoscono molto bene gli accumuli lipidici (otticamente vuoti) e la deformazione che essi provocano sulla struttura degli epatociti. In verde si possono notare segni di cirrosi.

immagine tratta da wikipedia

POSSIBILI CAUSE DELL'ACCUMULO DI TRIGLICERIDI:

I lipidi che si accumulano nel fegato possono derivare fondamentalmente da due grandi fonti:

- DIETA assorbiti come chilomicroni, e quindi associati a steroli, tramite la linfa, giungono a livello del sangue e quindi del fegato.
- TRASPORTO EMATICO TRAMITE NEFA: acidi grassi non esterificati associati alla ALBUMINA, trasportatore caratteristico di molecole non solubili.

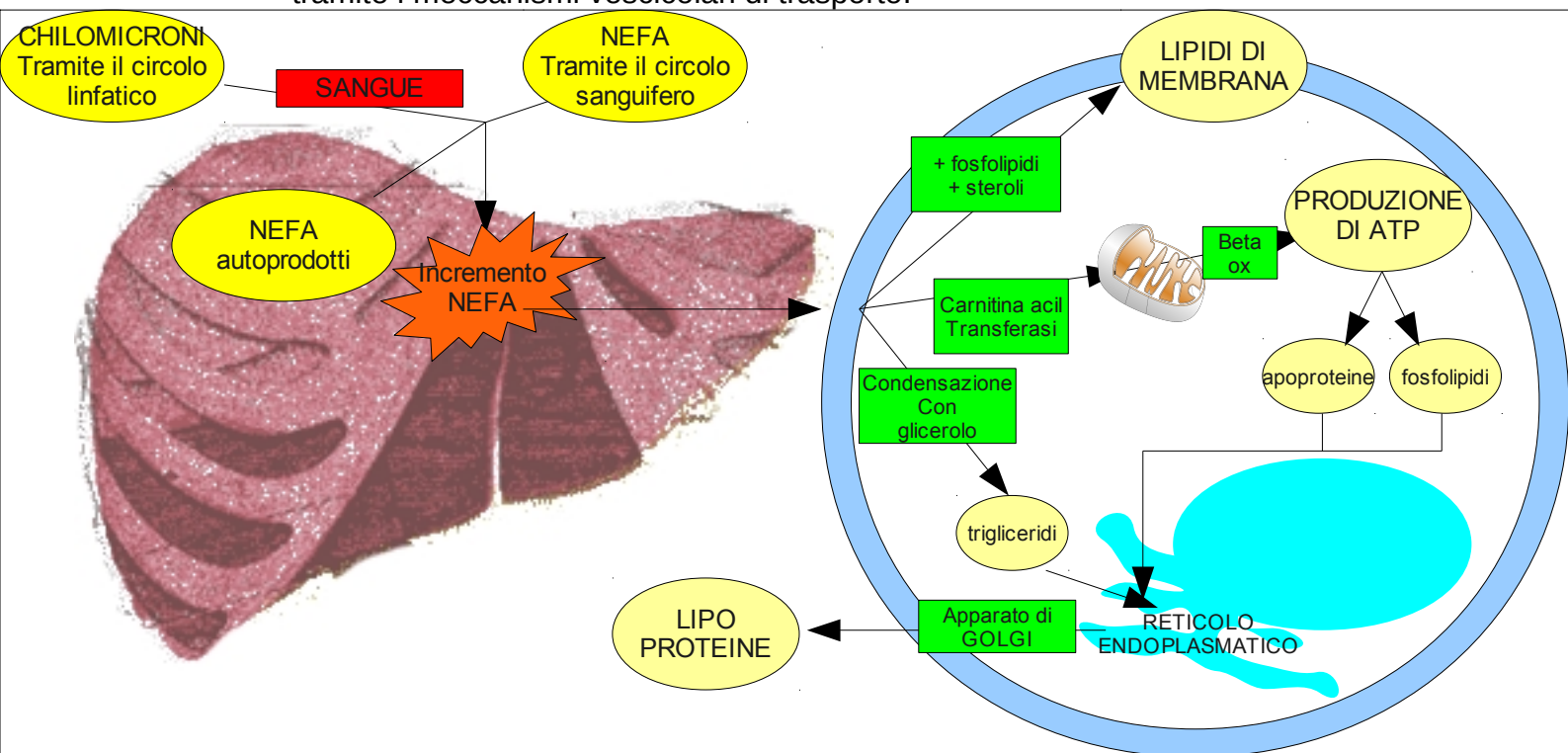
UTILIZZO EPATICO DI TRIGLICERIDI:

gli acidi grassi in arrivo al fegato vengono convertiti in NEFA, acidi grassi non esterificati, che il fegato stesso è in grado di PRODURRE PER SINTESI ENDOGENA.

I LIPIDI giunti attraverso diverse vie AL FEGATO vengono UTILIZZATI IN QUESTO MODO:

- CONIUGATI CON COLESTEROLO E FOSFOLIPIDI possono FORMARE LIPIDI DI MEMBRANA.
- una parte di questi acidi grassi può essere utilizzata per la SINTESI DI MOLECOLE ENERGETICHE a livello MITOCONDRIALE, nello specifico si tratta di un processo che interessa:

- il complesso della carnitina acil transferasi capace di importare molecole lipidiche nel mitocondrio.
- Processi di beta ossidazione.
- utilizzati per la sintesi di LIPOPROTEINE fondamentalmente in questo modo:
 - a partire dai NEFA per condensazione con il GLICEROLO vengono ad essere formati TRIGLICERIDI.
 - I trigliceridi penetrano nel reticolo endoplasmico.
 - a livello del reticolo troviamo:
 - le APOPROTEINE la cui sintesi richiede ENERGIA IN FORMA DI GTP prodotto dall'ATP grazie alla attività mitocondriale.
 - i FOSFOLIPIDI lipidi in questo caso attivati dalla presenza di fosfato tramite il consumo di ATP.
 - I TRE ELEMENTI PRESENTI QUINDI VENGONO COMPLESSATI A FORMARE LIPOPROTEINE E RIVERSATI NEL TORRENTE CIRCOLATORIO tramite i meccanismi vescicolari di trasporto.



DIVERSI TIPI DI STEATOSI EPATICHE

l'accumulo di trigliceridi nel fegato avviene a livello di regioni specifiche del citoplasma, delimitate da strutture proteiche apposite e dette LIPOSOMI, la cui presenza risulta riscontrabile anche a livello CARDIACO e RENALE.

ANALISI DEL CONTENUTO DEL LIPOSOMA:

la visualizzazione del contenuto del liposoma risulta impossibile, come accennato in precedenza, con le normali colorazioni in ematossilina-eosina, nello specifico possiamo dire che giocano un ruolo fondamentale nella analisi istologica del tessuto coloranti quali:

- sudan III.
- sudan IV.
- sudan.

il cui utilizzo consente di determinare con certezza la presenza di TRIGLICERIDI.

STEATOSI NON DIPENDENTI DA TRIGLICERIDI:

esistono steatosi epatiche non dipendenti dall'accumulo diretto di trigliceridi, si tratta di patologie legate a disfunzioni del loro smaltimento dette STEATOSI PRIMARIA e che generalmente sono associate a TESAURISMOSI.

POSSIBILI CAUSE DI STEATOSI EPATICA:

le cause legate alla formazione di una STEATOSI EPATICA possono essere molto differenti tra loro, nello specifico riconosciamo la presenza di:

- **CAUSE EXTRAEPATICHE** legate:
 - AD INCREMENTO DELL'APPORTO DI NEFA AL FEGATO, casi caratteristici sono:
 - DIABETE che porta ad un incremento dell'accumulo di acidi grassi legato al mancato utilizzo dei glucidi resi non disponibili dalla carenza di insulina.
 - TERAPIA CORTISONICA che determina un calo del rilascio di acidi grassi dal fegato.
 - MANCANZA DI COMPONENTI PROTEICHE: carenze proteiche non consentono la produzione di apoproteine fondamentali, come visto, per la sintesi delle lipoproteine. Casi tipici sono:
 - steatosi epatica da mancato apporto di proteine per malnutrizione, nello specifico si tratta di KWASHIORKOR.
 - steatosi epatica da mancato apporto di proteine legata a scarsa assunzione di cibo legate, per esempio, alla ANORESSIA.
 - colite ulcerosa, caratteristica patologia da malassorbimento a causa di stress intestinale.
- **CAUSE EPATICHE:**
 - ridotta fosforilazione ossidativa: il calo della produzione di ATP blocca tutti i processi di sintesi proteica. Un caso tipico può essere un IPERTIROIDISMO, soprattutto se molto consistente, che provoca un disaccoppiamento considerevole.
 - ridotta attività della BETA OSSIDAZIONE e perdita della capacità di produzione di energia, questa può essere causata per esempio da un calo dell'apporto di ossigeno e si parla di steatosi epatica IPOSSICA.
 - ridotta sintesi di componenti utili alla formazione di lipoproteine come:
 - calo dei sintesi proteica.
 - calo della sintesi di fosfolipidi.
 - alterazioni di componenti cellulari quali:
 - RETICOLO ENDOPLASMICO fondamentale per la sintesi proteica.
 - GOLGI fondamentale per le modificazioni post-traduzionali delle proteine.Alterazioni possono interessare ovviamente tutti i meccanismi di esocitosi e trasporto vescicolare.
 - danno alle strutture degli EPATOCITI che possono essere legate per esempio a:
 - ALCOLISMO.
 - IPOSSIA.

POSSIBILI CAUSE DI STEATOSI DEL MIOCARDIO:

anche il miocardio, presentando accumuli lipidici all'interno della sua struttura cellulare, può andare incontro a STEATOSI, tanto che si parla di cardiomiopatia steatosica associata generalmente a:

- **ANEMIA** soprattutto cronica che porta ad:
 - IPOSSIA CARDIACA.
 - il tessuto miocardico assume un aspetto TIGRATO a BANDE.si associano tipicamente a patologie che alterano la conformazione dei globuli rossi come anemie falciformi e simili.

- **DIFTERITE** causata dal **CORYNEBACTERIUM DIFTERIAE**: tale batterio produce una esotossina che risulta, oltre che pantropa, anche **MIOCARDIOTOSSICA** dove inibisce la attività dell'enzima **CAT** provocando steatosi cardiaca¹.

STEATOSI DA IPOSSIA:

l'ipossia del tessuto epatico può essere legata fondamentalmente a:

- **ANEMIA**: l'evenienza risulta relativamente rara.
- **STASI VENOSA**: in caso di insufficienza cardiaca il sangue venoso, che incontra una notevole resistenza nel raggiungimento del cuore, tende ad accumularsi a livello **EPATICO** e a livello **SPLENICO** provocando epatosplenomegalia. Il sangue scorre lentamente e deossigena in modo molto consistente fino a divenire insufficiente rispetto a quelle che sono le necessità degli epatociti.

MECCANISMO:

L'ipossia porta ad un calo della produzione di ATP tramite fosforilazione ossidativa, il calo del materiale energetico della cellula provoca:

- blocco della sintesi di **FOSFOLIPIDI** E **PROTEINE** con calo della produzione di lipoproteine.
- blocco della **BETA OSSIDAZIONE DI ACIDI GRASSI** per cui **GLI ACIDI GRASSI SI ACCUMULANO E VENGONO ESTERIFICATI A TRIGLICERIDI**.

ALTERAZIONI TISSUTALI.

Le alterazioni tissutali in questa evenienza sono molto evidenti:

- **MACROSCOPICHE**: si manifesta nel cosiddetto **FEGATO A NOCE MOSCATA**.
- **MICROSCOPICHE**: dal punto di vista microscopico si possono identificare delle zone all'intorno della vena centrolobulare, cellule:
 - morte.
 - ripiene di molecole lipidiche.all'intorno di tali focolai necrotici di danno **IL FEGATO RISULTA SANO**.

CAUSE DELLE ALTERAZIONI TISSUTALI:

la particolare localizzazione del danno si spiega con la organizzazione anatomica delle strutture epatiche. A ciascun lobulo sono associate in periferia diverse strutture vasali quali:

- un ramo della vena porta.
- Un ramo della arterie epatica.
- dei canali biliari.

al centro del lobulo troviamo invece **LA VENA CENTROLOBULARE** che comunica con la **SOTTOLOBULARE** e, tramite essa, con le **VENE SOVRAEPATICHE**.

Il percorso del sangue ossigenato porta chiaramente dal distretto arterioso, dove presenta una certa velocità, a quello della vena centrolobulare; in caso di **STASI VENOSA** quindi:

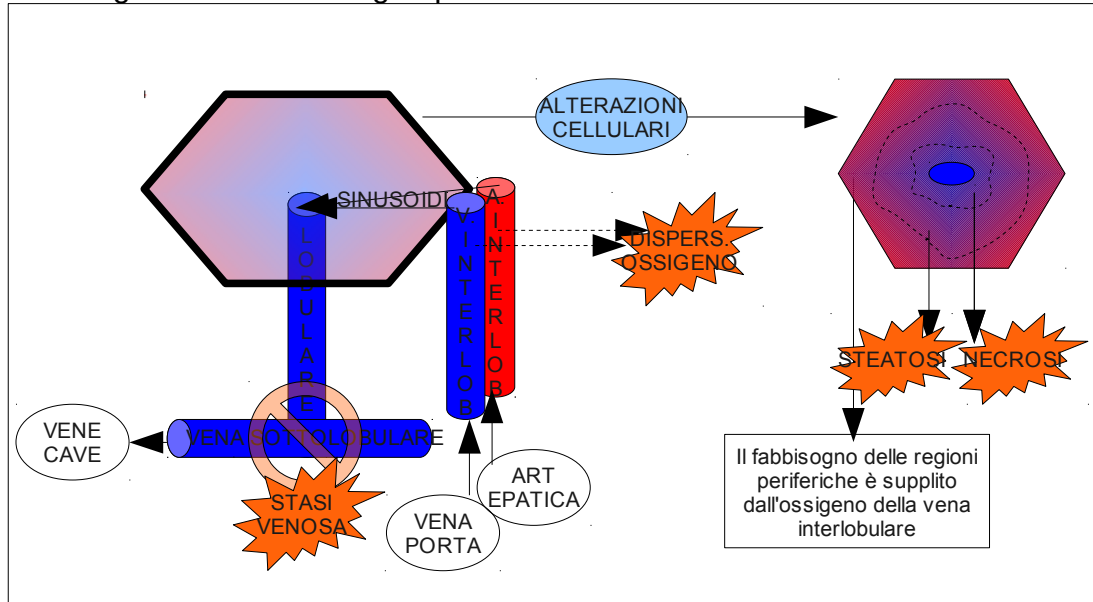
- il sangue, scorrendo lentamente, rilascia gran parte del suo ossigeno a monte del lobulo epatico fino fondamentalmente a desaturare.
- arrivato al lobulo non presenta più ossigeno.

dal punto di vista citopatico quindi:

- in prossimità del vaso ipossico troviamo **CELLULE MORTE** che spesso vanno incontro a:

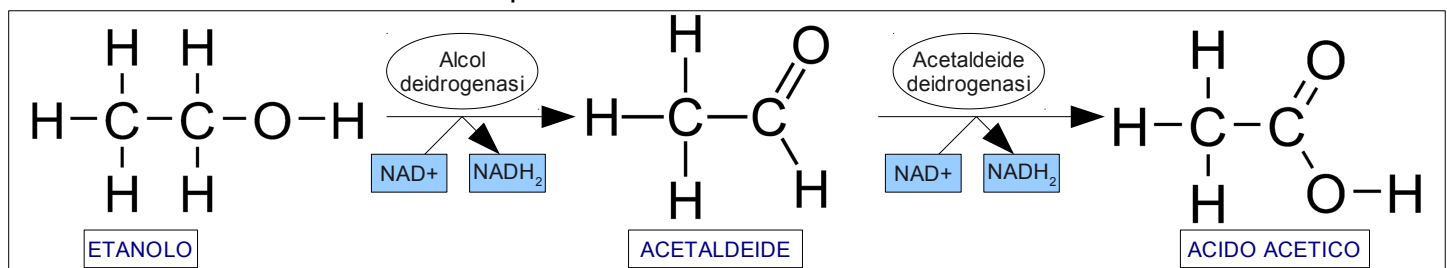
¹ La difterite, oggi praticamente scomparsa nel nostro paese grazie alla terapia vaccinale, è causata da **CORYNEBACTERIUM DIFTERIAE**: il corinebatterio inizia la sua aggressione dell'organismo ospite a livello delle tonsille dove provoca la formazione di placche instabili di necrosi che spesso, distaccandosi, possono portare al soffocamento soprattutto del bambino. Con lo sviluppo della malattia l'azione della tossina del corinebatterio, fondamentalmente compatibile con tutti i tessuti del nostro corpo, porta ad una insufficienza di vari e diversi organi fino eventualmente alla morte del paziente.

- necrosi.
- stravasi emorragici.
- cellule steatosiche si collocano in periferia rispetto alle cellule morte in fase di necrosi: queste cellule non sono morte ma la perdita di ossigeno porta a disfunzioni metaboliche cellulari gravi come sottolineato in precedenza.
- cellule sane ossigenate periferiche al lobulo mantenute in vita dalla deossigenazione del sangue presente nelle strutture a monte del lobulo.



STEATOSI ALCOLICA:

dal punto di vista biochimico la steatosi alcolica è determinata dalla attività biochimica di smaltimento dell'etanolo, nello specifico ricordiamo:



il prodotto di questa reazione biochimica risulta quindi fondamentalmente composto di:

- NADH_2 .
- ACETIL COA derivato della condensazione dell'acido acetico con il coenzima A.

INCREMENTO DELLA SINTESI DI LIPIDI:

l'incremento della sintesi di lipidi è legato a due meccanismi differenti:

- L'incremento del rapporto NADH_2/NAD , legato ai processi ossidativi sopra rappresentati, incrementa la necessità di smaltire gli equivalenti riducenti accumulati: il diidrossiacetone fosfato viene ridotto a GLICEROLO TRE FOSFATO, base fondamentale per la sintesi dei trigliceridi.
- L'incremento della produzione di ACETIL COA stimola la sua polimerizzazione ad acido grasso che viene condensato con il glicerolo formando trigliceridi.
- L'OSSALACETATO PRODOTTO GRAZIE AL CICLO DI KREBS, ridotto a MALATO e quindi a PIRUVATO, porta alla produzione di NADPH_2 che contribuisce alla sintesi

dei trigliceridi.

EFFETTO TOSSICO DELLA ACETALDEIDE:

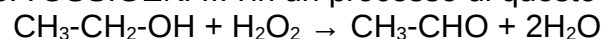
L'ACETALDEIDE PRODOTTA DALLA ALCOL DEIDROGENASI è di per se stessa EPATOSSICA e ha la capacità di innescare:

- un CALO DELLA SINTESI PROTEICA per cui cala la sintesi di VLDL e lo smaltimento dei trigliceridi.
- Un CALO DELLA BETA OSSIDAZIONE e quindi un ulteriore accumulo degli acidi grassi.

ALTRI MECCANISMI DI SMALTIMENTO DELL'ETANOLO:

oltre alla attività della alcol deidrogenasi, esistono altri due meccanismi di smaltimento dell'etanolo, nello specifico:

- CATALASI capace di sfruttare l'etanolo come donatore di equivalenti riducenti utile ad eliminare L'ACQUA OSSIGENATA in un processo di questo tipo:



- MEOS microsomal ethanol oxidating system: si tratta di un complesso enzimatico costituito di circa 10 enzimi ad attività molto diversa e CAPACI DI ELIMINARE NUMEROSI E DIVERSI COMPOSTI. Assume un ruolo molto significativo in quanto risulta INDUCIBILE.

IL SISTEMA MEOS:

l'inducibilità del sistema MEOS è alla base della differenza di tolleranza rispetto all'etanolo dei diversi soggetti: individui avvezzi all'alcol hanno una MEOS maggiormente attiva, di conseguenza smaltiscono in modo rapido l'etanolo. Il medesimo sistema è essenziale per esempio nello SMALTIMENTO DEI FARMACI: un paziente abituato a bere presenta una velocità di catabolizzazione di farmaci molto differente rispetto ad altri pazienti. Due esempi caratteristici sono i seguenti:

- la somministrazione di dicumarinici come anticoagulanti in pazienti alcolisti, essendo incrementata la velocità di smaltimento, genera variazioni repentine e continue dei processi coagulativi.
- la assunzione di farmaci smaltiti dal MEOS in contemporanea alla assunzione di alcol, può innescare fenomeni di competizione che incrementano la emivita del farmaco nel sangue.

CANCEROGENI CHIMICI E MEOS:

i cancerogeni chimici molto spesso non presentano potere cancerogeno come tali MA PER AVERE EFFETTO MUTAGENO DEVONO ESSERE ATTIVATI DALLA AZIONE EPATICA DAL MEOS: soggetti con MEOS attivato VANNO INCONTRO AD UN RISCHIO NOTEVOLE A QUESTO PROPOSITO e il contatto con il cancerogeno chimico diviene molto più pericoloso. Ricordiamo che IL MEOS SI TROVA ANCHE SULLE CELLULE POLMONARI e molto spesso il cancro polmonare risulta associato ad una iperattivazione del MEOS stesso. Ricordiamo che:

- chi geneticamente presenta una bassa attività di tale enzima, è naturalmente protetto dai cancerogeni chimici.
- Anche il MEOS risulta, oltre che inducibile, anche INIBIBILE: la assunzione di CAFFEINA e di XANTINE RIDUCE LA ATTIVITÀ DI TALE ENZIMA.

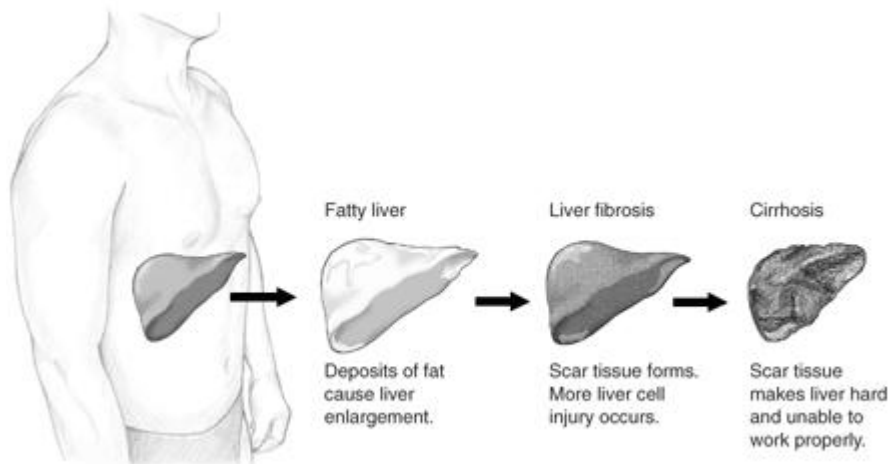
EVOLUZIONE DELLA STEATOSI A CIRROSI:

la cirrosi epatica è una cicatrizzazione del fegato, una sostituzione, cioè, del parenchima epatico con MATERIALE CICATRIZIALE. La cirrosi è una naturale evoluzione della steatosi epatica; in linea di massima può seguire a:

- alcolismo: la cirrosi si spiega con lo stato infiammatorio indotto dalla esposizione di antigeni stimolata dalla azione tossica della ACETALDEIDE.
- epatite virale.
- cirrosi biliare che è estremamente rara e causata da una alterazione dello scarico biliare stesso.

- sindrome metabolica, sempre più comune.

in generale ogni disregolazione metabolica capace di generare steatosi è capace di provocare fenomeni cirrotici.



LA CIRROSI EPATICA ALCOLICA:

- MICROSCOPICAMENTE quello che si evidenzia nella cirrosi è:
 - la formazione dei cosiddetti PSEUDOLOBULI: si tratta di segmenti POSTI IN MANIERA IRREGOLARE PER CUI SI INDIVIDUANO DELLE STRUTTURE LOBULO-SIMILI A DISPOSIZIONE CASUALE.
 - Rigonfiamento e morte degli EPATOCITI.
 - Formazione di CORPI DI MALLORY: si tratta di complessi proteici a colorazione eosinofila posti nel citosol della cellula spesso ubiquitinati. Questi corpi si possono ritrovare in altre patologie epatiche in ogni caso.
 - Infiltrato neurofilo di provenienza ematica.
 - Fibrosi soprattutto perivenulare e periarteriolare.
- MACROSCOPICAMENTE il fegato diviene molto diverso dal fegato in steatosi, generalmente:
 - diviene marrone e privo di lipidi.
 - Perde notevolmente in peso fino ad arrivare al chilogrammo contro i 1500 grammi normali.
 - Assume quello che viene definito un aspetto CHIODATO (hobnail).

Generalmente il fenomeno cirrotico inizia a livello del centro del lobulo per portarsi alle regioni portalì e gradualmente raggiunge tutto il fegato.

LA CIRROSI EPATICA INFETTIVA:

cause di cirrosi epatica possono essere diversi virus della epatite tra cui i più comuni sono sicuramente:

- virus dell'epatite B.
- virus dell'epatite C.

generalmente a sviluppo piuttosto lento.

STEATOSI EPATICA DIABETICA da DIABETE MELLITO:

il diabete si caratterizza, dal punto di vista epatico almeno, per:

- calo della produzione di insulina.
- incremento della attività di ormoni iperglicemizzanti non contrastati quali soprattutto IL GLUCAGONE.

In generale è possibile osservare per il calo dell'utilizzo di glucosio:

- GLUCONEOGENESI a discapito della glicolisi chiaramente.
- LIPOLISI ADIPOCITICA ai fini di alimentare la CHETOGENESI che porta alla formazione di corpi chetonici quali:
 - acido beta idrossi butirrico.
 - acido acetacetico.
 - Acetone.Aumentano molto tuttavia i NEFA LIBERI.
- attivazione di ADRENALINA E GLUCAGONE CHE:
 - incrementano la attività LIPOLITICA.
 - portano ALL'AUMENTO DELL'ACCUMULO DI LIPIDI NEL FEGATO.Incrementando il rischio di steatosi.

STEATOSI DA IPONUTRIZIONE:

le condizioni di iponutrizione possono essere fondamentalmente legate, come accennato in precedenza, a:

- condizioni di digiuno.
- colite ulcerosa.
- ridotto apporto proteico spesso associato a gastriti alcoliche: la gastrite è tipica nell'alcolista e dal punto di vista sintomatologico si estrinseca come UNA NAUSEA PER I CIBI CARNEI, il solo sentirne l'odore diviene, per l'alcolista, fastidioso. Mentre da un lato il fabbisogno proteico è supplito dalla assunzione di alcol, altamente energetico, dall'altro il fabbisogno proteico non viene soddisfatto.

LA BASE DELLA STEATOSI DA CARENZA PROTEICA È LEGATA FONDAMENTALMENTE A:

1. CALO DELLA SINTESI PROTEICA.
2. RIDOTTO APPORTO DI METIONINA.

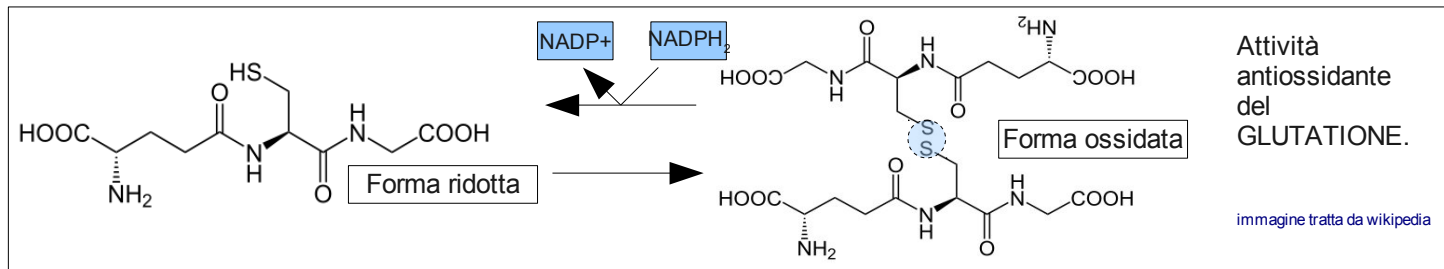
IL CICLO DEI METILI:

come accennato in precedenza la IPEROMOCISTEINEMIA è associata a fattori di aterosclerosi significativi. Il ciclo dei metili comincia fondamentalmente in questo modo:

- LA METIONINA attivata SI TRASFORMA IN ADENOSIL METIONINA.
- LA ADENOSIL METIONINA ha la capacità di cedere METILI a diversi metaboliti del nostro organismo che possono essere utilizzati per esempio per la trasformazione della FOSFATIDIL ETANOLAMINA in FOSFATIDIL COLINA.
- l'adenosil METIONINA, perso L'ADP e IL METILE, DIVIENE OMOCISTEINA.

L'OMOCISTEINA È UN FATTORE OSSIDANTE SIGNIFICATIVO CHE:

- normalmente viene degradata attraverso due meccanismi distinti:
 - attraverso la CISTATIONINA BETA SINTETASI che attiva una via metabolica che porta alla formazione di:
 - cistationina.
 - cisteina.
 - glutazione: si tratta dell'ANTIOSSIDANTE PIÙ IMPORTANTE DELLA CELLULA in quanto entra IMMEDIATAMENTE IN AZIONE ALL'ARRIVO DI UN PEROSSIDANTE che viene neutralizzato.
 - attraverso la METIL TETRAIDROFOLATO REDUTTASI che trasferisce un metile dal metiltetraidrofolato alla omocisteina trasformandola in nuovamente in METIONINA e sfruttando come coenzima la vitamina B12.



- In casi PATOLOGICI possiamo avere:
 - DEFICIENZE DELLA CISTATIONINA BETA SINTETASI, si tratta di una patologia genetica per cui si distinguono due fenotipi ben distinti:
 - OMOZIGOSI che si caratterizza per LA MANCANZA COMPLETA dell'enzima fin dalla nascita e che provoca OMOCISTINURIA. L'omocistinuria è una malattia pediatrica gravissima caratterizzata da:
 - ritardo mentale.
 - alterazioni della formazione del collagene che portano spesso ad alterazioni del cristallino.
 - ETEROZIGOSI che si caratterizza per LA MANCANZA PARZIALE dell'enzima in questione e provoca IPEROMOCISTEINEMIA per cui la riduzione della attività del GLUTATIONE provoca:
 - incremento della attività dei radicali liberi.
 - Incremento del danneggiamento delle strutture soprattutto vasali.
 - Incremento del rischio di accidente cardiovascolare TROMBOTICO.
 - DEFICIENZE DELLA METIL TETRAIDROFOLATO REDUTTASI che provocano un quadro simile alla eterozigosi da deficienza della cistationina beta sintetasi.

METILAZIONE DEL DNA E DEFICIENZE DEL CICLO DEI METILI:

La METILAZIONE DEL DNA ha la funzione fondamentale di silenziare un frammento di genoma, processo fondamentale nel momento in cui una cellula STAMINALE si SPECIALIZZA:

- LE FUNZIONI UTILI PERMANGONO ATTIVE.
- LE FUNZIONI CHE DEVONO ESSERE PERSE DIVENGONO INATTIVE PER METILAZIONE.

la alterazione di processi di METILAZIONE FA SI CHE PARTE DEI GENI INATTIVATI RESTI ATTIVA INCREMENTANDO IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO IL RISCHIO DI NEOPLASIE MALIGNI.

SINDROMI FEBBRILI PERIODICHE

Le sindromi febbrili periodiche possono essere causate da numerose e diverse eziologie, si tratta di febbri generalmente caratterizzate da:

- durata di alcuni giorni.
- Un picco ben determinato.
- Un calo successivo al picco cui segue una situazione di normalità.

A seconda della gravità della alterazione che causa la febbre e delle sue caratteristiche, gli attacchi febbrili compaiono periodicamente con frequenza molto differente nelle diverse patologie e accompagnati da sintomi differenti, nello specifico ricordiamo:

- RASH CUTANEO.
- ORTICARIA.
- AMILOIDOSI.

Generalmente manifestazioni di tipo cutaneo non specifiche.

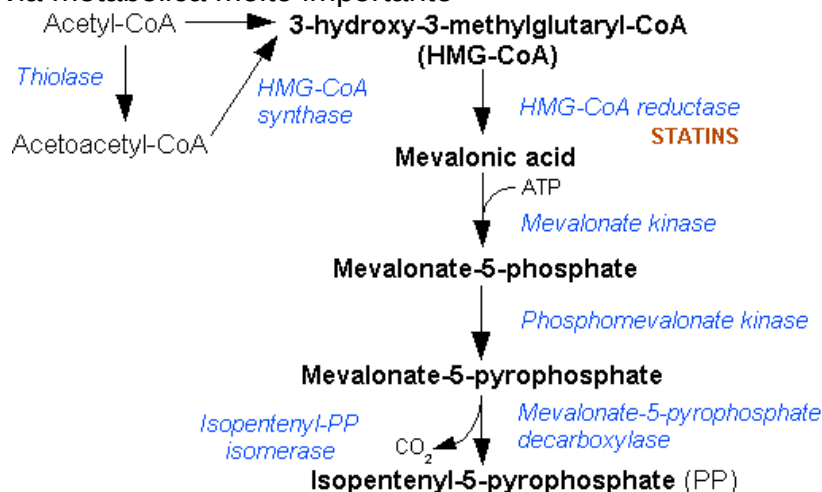
A prescindere dal quadro patologico è importante ricordare che generalmente con l'avanzare dell'età l'episodio infiammatorio risulta meno significativo: mentre per i bambini, soprattutto molto piccoli, l'episodio infiammatorio può risultare anche fatale, con l'età adulta la sintomatologia si fa meno grave e meno frequente.

HIDS o HYPER IgD SYNDROME:

le IgD sono anticorpi che compaiono PRECOCEMENTE NELLA RISPOSTA AD UN AGENTE ESOGENO e vengono prodotti, analogamente alle IgM, in senso fondamentalmente aspecifico. Molto presenti sulle membrane dei linfociti, questi anticorpi non hanno funzioni particolarmente significative nel plasma. Nello specifico la alterazione metabolica alla base della febbre periodica è stata individuata nella VIA DI BIOSINTESI DEL MEVALONATO E DEGLI ISOPRENOIDI.

LA VIA DEL MEVALONATO E BIOSINTESI DEGLI ISOPRENOIDI:

si tratta di una via metabolica molto importante



a partire dall'ISOPENTENIL 5 PIROFOSFATO che di fatto rappresenta l'unità ISOPRENOIDE DI BASE possono scaturire due vie distinte:

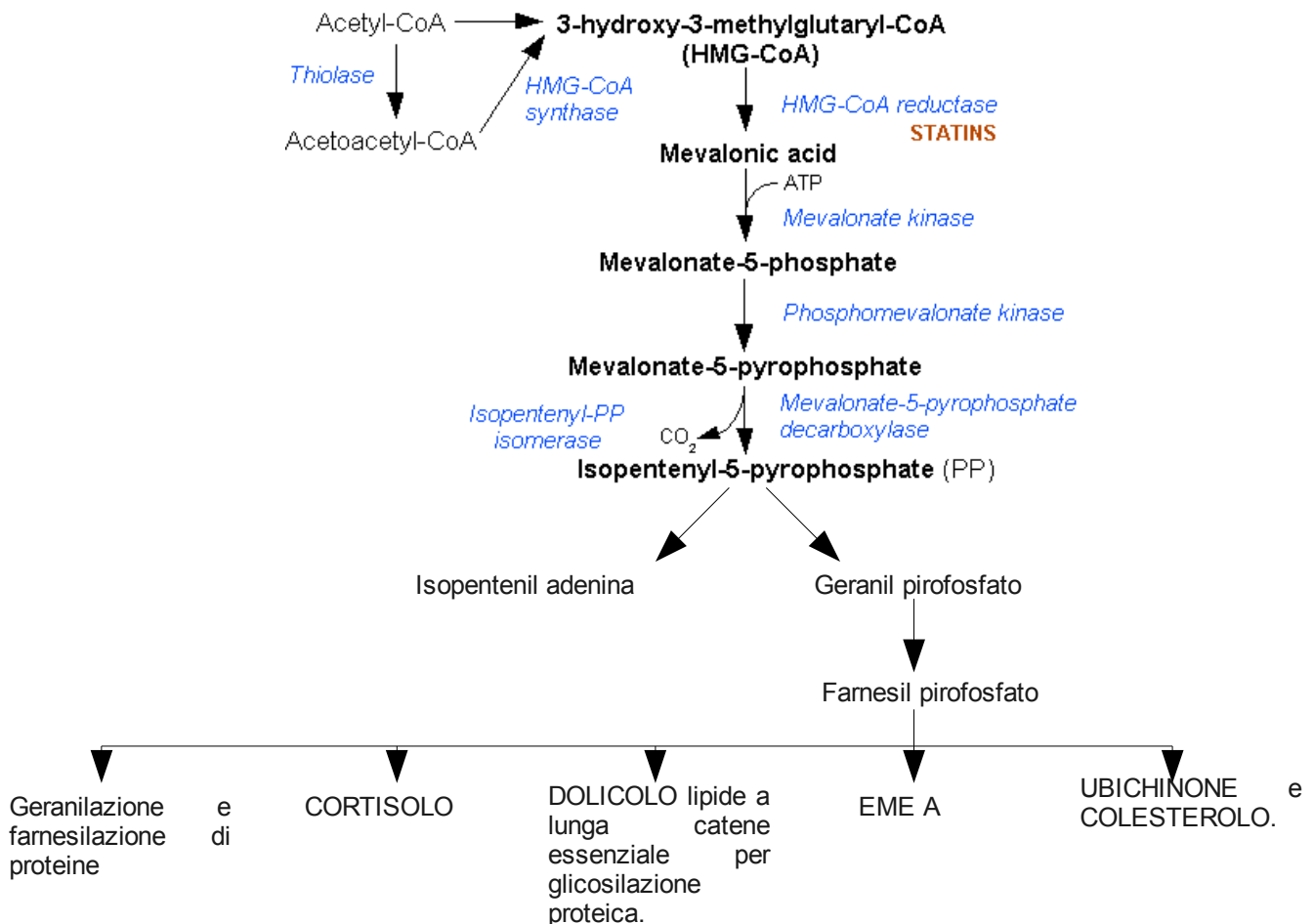
1. SINTESI DI ISOPENTENIL ADENINA fondamentale per la sintesi del DNA.
2. PRODUZIONE DI DUE ISOPRENOIDI in successione:
 1. geranil pirofosfato.

2. Farnesil pirofosfato.

Questi due composti sono alla base dei processi di ISOPRENILAZIONE DELLE PROTEINE: gli isoprenili prodotti tramite questa via si complessano a strutture proteiche per dare unità lipoproteiche funzionanti, questo processo È ESSENZIALE PER ANCORARE LE PROTEINE PRODOTTE ALLA MEMBRANA e consentirne L'INTERAZIONE CON STRUTTURE LIPIDICHE.

Da questa via vengono inoltre prodotti numerosissimi metaboliti tra cui RICORDIAMO:

- IL CORTISOLO, ormone steroideo ad attività immunosoppressiva.
- IL DOLICOLO: si tratta di acidi grassi a lunga catena: sono fondamentali per i processi di glicosilazione proteica, favoriscono il complessarsi di glucidi e proteine.
- EME A fondamentale per la catena respiratoria.
- UBICHINONE.
- COLESTEROLO e altri steroidi.



PATOLOGIE TUMORALI:

Un diverso rapporto tra GERANILATO E FARNESILATO sembra sia alla base di alcune patologie tumorali molto diffuse: tali composti isoprenoidi si legano alla G PROTEINE p21 RAS, p21 RAS è una G protein alterata nella sua forma NEOPLASTICA e si riscontra come incrementata NEL 100% DEI TUMORI DA AGENTI CHIMICI. La p21RAS perde la sua sensibilità per le GTP asi e di conseguenza NON SI DEATTIVA stimolando in continuazione la cellula che non si spegne e prolifera in maniera incontrollata. Ad oggi sembra che il problema non sia tanto nella G PROTEIN

ALTERATA, quanto nel FATTO CHE SIANO ALTERATI I RAPPORTI DI GERANILATO E FARNESILATO SU DI ESSA: non sarebbero quindi i processi di sintesi, quanto piuttosto i processi di isoprenizzazione a rendere la proteina alterata.

TERAPIA DELLA IPERCOLESTEROLEMIA E DELLA ATEROSCLEROSI:

per gli individui che presentano una IPERCOLESTEROLEMIA sappiamo che non esistono metodi specifici utili a ridurre le concentrazioni di colesterolo: nello specifico possiamo dire che la correzione dieta può portare, in condizioni ottimali, ad una riduzione del 10% del colesterolo ematico, ma non riesce ad incidere significativamente sul problema. Negli ultimi anni si è scoperto che la HMGCoA reduttasi PUÒ ESSERE BLOCCATA GRAZIE ALLA AZIONE DI FARMACI DETTI STATINE, l'uso di questi farmaci è indicato:

- come approccio terapeutico fondamentale per i pazienti che presentano alterazioni dei livelli di colesterolo.
- A dosi abbastanza alte hanno un effetto ANTINFIAMMATORIO.

sappiamo che il colesterolo è un fattore di rischio notevole per la patologia aterosclerotica e che tale rischio incrementa in modo considerevole in caso di flogosi: il fatto che queste statine siano anche antinfiammatorie ha un effetto duplice, quindi, sulla aterosclerosi. Le statine, quindi, sono un ottimo farmaco nella cura della aterosclerosi vasale.

EZIOLOGIA DELLA HYPER IgD SYNDROME:

Nella sindrome in questione sembra che risultino alterati i livelli di GERANILATO E FARNESILATO: analogamente a quanto avviene per la FUNZIONE DI ALTRE CELLULE, anche nei LINFOCITI la alterazione dei livelli di questi lipidi, associata alla sintesi di G proteins alterate simili a p21 RAS, provoca una stimolazione generalizzata. La cellula linfocitaria risponde a tale stimolazione:

- proliferando.
- Producendo IgD aspecifiche o meglio a specificità dipendente dal clone che le ha prodotte.

Di fatto questi pazienti presentano una MEVALONATO CHINASI CHE RISULTA IPERSENSIBILE A STIMOLI ESTERNI e soprattutto a piccoli INCREMENTI DELLA TEMPERATURA CORPOREA dovuti per esempio ad esercizio fisico o infezioni lievi.

L'ACIDO MEVALONICO:

l'acido MEVALONICO risulta, in queste situazioni, incrementato in concentrazione questo probabilmente per:

- inibizione della attività della MEVALONATO CHINASI.
- iperattivazione della HMGCoA reduttasi.

IL PROCESSO INFIAMMATORIO:

In condizioni di calo delle riserve energetiche cellulari COME AVVIENE A SEGUITO DI ESERCIZIO FISICO O INFEZIONI ANCHE LIEVI, LA ATTIVITÀ DELLA MEVALONATO CHINASI CALA IN QUESTI PAZIENTI A LIVELLI CRITICI e di conseguenza CALA LA PRODUZIONE DI METABOLITI ISOPRENOIDI, in questa situazione:

- cala la produzione di geranilato e farnesilato.
- non viene prodotto cortisolo.
- si accumula il mevalonato a monte.

Si innesca quindi un processo infiammatorio che INCREMENTA LA TEMPERATURA CORPOREA.

LA RISOLUZIONE:

L'INCREMENTO DELLA TEMPERATURA dovuto a:

- risposta infiammatoria all'agente patogeno quando presente.

- Risposta infiammatoria dovuta alla mancanza di cortisolo.

PROVOCA UN INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DELLA HGC CoA REDUTTASI per cui:

- si formano enormi quantità di MEVALONATO.
- Le enormi quantità di mevalonato stimola la produzione e la attività della MEVALONATO CHINASI.
- La via metabolica si sblocca.
- VENGONO PRODOTTE GRANDI QUANTITÀ DI:
 - GERANILATO E FARNESILATO che riportano la situazione alla normalità.
 - CORTISOLO E ALTRI PRODOTTI ANTINFIAMMATORI che spengono il processo infiammatorio.

La attività di produzione lipidica, insomma, si normalizza.

Quindi nel complesso il processo interessa tre fasi:

1. INNESCO DEL PROCESSO DI INCREMENTO DELLA TEMPERATURA.
2. CALO DELLA PRODUZIONE DI ISOPRENOIDI PER DIMINUZIONE DELLA ATTIVITÀ DELLA MK con conseguente INNESCO DEL PROCESSO INFIAMMATORIO.
3. IPERATTIVAZIONE dovuta all'incremento della temperatura corporea indotto dalla infiammazione DELLA HGCCoA REDUTTASI e STIMOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ DELLA MK.

Quindi L'INCREMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA SAREBBE RESPONSABILE SIA DELL'INNESCO DEL PROCESSO CHE DELLA SUA RISOLUZIONE.

TRAPS o TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME:

la mutazione nel caso specifico interessa il gene per il RECETTORE DEL TNF situato sul braccio corto del cromosoma 12: LA MUTAZIONE DI TALE GENE PROVOCA UN RIDOTTO CLIVAGGIO DEL RECETTORE.

IL SISTEMA RECETTORIALE DEL TNF:

il tumor necrosis factor, come tutte le citochine, presenta due recettori:

1. DI TIPO PRIMO recettore sensibile alla presenza di TNF.
2. DI TIPO SECONDO o RECETTORE TRAPPOLA: la citochina si lega a questo recettore che non trasmette alcun segnale alla cellula, si tratta di un meccanismo di controllo della attività citochinica.

IL CLIVAGGIO DEL RECETTORE:

la maggior parte delle citochine, oltre al recettore di tipo II o recettore trappola, presenta UN SECONDO MECCANISMO DI CONTROLLO FONDAMENTALE:

- un enzima proteolitico scinde i recettori di tipo I e II.
- I due recettori si liberano nel plasma circostante la cellula.
- Il TNF in arrivo VIENE LEGATO A RECETTORI SOLUBILI e NON RAGGIUNGE LA CELLULA.

In questo modo l'azione del TNF risulta fortemente limitata.

LA PATOLOGIA:

si tratta di una infiammazione febbrile ingiustificata: un qualsiasi stimolo esterno porta alla sintesi di una piccola quantità di TNF, tale TNF in ogni caso, viene intercettato dai sistemi di controllo e non ha alcun effetto, in questi pazienti, al contrario, l'effetto risulta spropositato e molto significativo. Essendo assente una vera e propria stimolazione alla proliferazione, il processo infiammatorio si spegne da solo, ma unicamente dopo un certo

periodo di tempo.

LA IL1:

rispetto alle altre citochine l'interleuchina 1, mediatore fondamentale della infiammazione, presenta un meccanismo recettoriale lievemente più complesso:

- sulla membrana della cellula bersaglio ha due recettori:
 - TIPO PRIMO normale recettore in grado di trasdurre il segnale.
 - TIPO SECONDO recettore trappola.Comuni a tutte le altre citochine.
- UNA PROTEINA ANCILLARE DI SUPPORTO AL RECETTORE DI TIPO PRIMO: si tratta di un CORECETTORE e perché si avviino i processi di segnalazione, non basta che la IL1 si leghi al suo recettore di tipo I, ma una volta legata ad esso il complesso IL1-RECETTORE deve DIMERIZZARE CON LA PROTEINA IN QUESTIONE.

ULTERIORI MECCANISMI DI CONTROLLO:

- Anche la IL1 naturalmente, presenta un meccanismo di controllo legato al clivaggio del recettore.
- IL1RA o ANTAGONISTA RECETTORIALE DELLA IL1, si tratta di un ulteriore meccanismo di controllo, questa proteina:
 - VIENE PRODOTTA DALLE STESSA CELLULE CHE PRODUCONO LA IL1.
 - LEGA LO STESSO RECETTORE DELLA IL1 e IMPEDISCE L'ASSEMBLAGGIO DEL COMPLESSO RECETTORE-PROTEINA ANCILLARE.Blocca quindi sia il recettore sia la proteina ancillare.

DEFICIENZE DELLA IL1RA

in mancanza di questo fondamentale meccanismo di controllo della attività infiammatoria si assiste all'insorgere di una sindrome infiammatoria molto grave caratterizzata da:

- DERMATITE GRAVE.
- ARTRITE GRAVE.
- RAREFAZIONI OSSEE.
- FEBBRE.
- SINTOMI INFIAMMATORI FORTISSIMI.

La patologia si manifesta in questi termini unicamente in caso di DEFICIENZA OMOZIGOTE per questo fattore.

Dal punto di vista clinico si cura semplicemente SOMMINISTRANDO UNA TERAPIA CRONICA CON RECEPTOR ANTAGONIST DELLA IL1e la sintomatologia sparisce.

MEFR o FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE:

patologia autosomica recessiva infiammatoria che colpisce gruppi di popolazioni che vivono vicine al mediterraneo, nello specifico ricordiamo che presenta un'elevata incidenza in individui Armeni e alcune etnie di Ebrei.

EZIOLOGIA:

La patologia è legata alla mutazione di una proteina detta MARENOSTRINA coinvolta nella down regulation dei MEDIATORI DELLA INFIAMMAZIONE, la proteina in questione si colloca sul cromosoma 16.

FOF o ORTICARIA FAMILIARE A FRIGORE:

si tratta di una patologia AUTOSOMICA DOMINANTE caratterizzata da:

- rash cutaneo.
- Congiuntivite.
- Artralgia.

A seguito della ESPOSIZIONE A BASSE TEMPERATURE.

SMW o SINDROME DI MALLORY WEISS

si tratta di una patologia legata a disfunzioni della PROTEINA CIASI: si tratta di una proteina a ruolo proinfiammatorio la cui disfunzione si estrinseca nella formazione di un

Giordano Perin; patologia generale 9: sindromi febbrili periodiche
orticaria.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI:

Le alterazioni del metabolismo degli amminoacidi sono alla base di patologie metaboliche relativamente rare e ben codificate.

LA FENILCHETONURIA:

si tratta di una patologia rara, presenta un'incidenza di 1:1000 nati. Dal punto di vista eziologico la patologia in questione è caratterizzata dalla MANCANZA DELL'ENZIMA CHE TRASFORMA LA FENILALANINA IN TIROSINA, situazione che provoca un accumulo a monte della fenilalanina. Dal punto di vista metabolico la fenilalanina è fisiologicamente il precursore della via di sintesi di:

- tiroxina.
- Catecolamine quindi adrenalina, noradrenalina e dopamina..
- melanine.

EZIOLOGIA:

tale patologia risulta causata nel 98% dei casi da una deficienza della FENILALANINA IDROSSILASI, il restante 2% dei casi è causato da una deficienza di un cofattore fondamentale, la tetraidrobiopterina o dell'enzima atto alla sua riduzione, la diidroidrobiopterina reductasi. A prescindere dalle eziologia il problema è legato alla mancata trasformazione della fenilalanina in tirosina e la percentuale della attività enzimatica effettiva è strettamente legata alla gravità della patologia:

- una totale mancanza di attività da quadri patologici gravissimi.
- Il 6% della attività enzimatica è sufficiente a garantire una produzione di tirosina tale da generare un quadro molto meno grave.
- In assenza di danno neurologico si parla di IPERFENILALANINEMIA BENIGNA.

Non esiste un discrimine netto rispetto alla situazione patologica e non patologica dal punto di vista ematochimico, ma ricordiamo che:

- i valori normali di fenilalaninemia sono 120µM.
- I valori di persone con fenilchetonuria arrivano anche a 600µM.

SINTOMATOLOGIA:

La sintomatologia è piuttosto grave:

1. AUMENTO DELLA FENILALANINEMIA.
2. AUMENTO DELLA FENILALANINA CELLULARE che provoca:
 1. interferenza con l'assunzione di altri amminoacidi a livello intestinale e renale.
 2. alterazioni neurologiche, crisi epilettiche e ritardo mentale.
 3. ridotto assorbimento di TRIPTOFANO nelle cellule del sistema nervoso centrale: questo aggrava ancora di più la situazione perché cala anche la produzione di SEROTONINA.
 4. Ipopigmentazione cutanea legata alla mancata produzione di melanine.
3. ATTIVAZIONE DI VIE METABOLICHE ALTERNATIVE per cui la fenilalanina diviene substrato di altri enzimi formando:
 1. acido fenilpiruvico.
 2. Acido fenil lattico.
 3. Acido fenilacetico.

In particolare l'ACIDO FENIL ACETICO si accumula nel sangue e viene eliminato con le URINE che assumono un caratteristico odore ad urina di ratto. Questi composti si riversano anche nel sudore dando al bambino un odore particolarmente acre.

Generalmente il ritardo mentale si manifesta in modo evidente al sesto mese di vita e meno del 4% dei bambini non trattati immediatamente raggiungono un QI superiore a 50-60.

FENILCHETONURIA MATERNA:

la fenilalanina ha un elevato potere TERATOGENO: oltrepassa la placenta e porta alla formazione di deficit neurologici molto gravi manifesti direttamente alla nascita, a prescindere dallo stato omo o etero zigote della madre. È fondamentale a questo proposito un CONTROLLO ACCURATISSIMO:

- della dieta della madre durante la gravidanza.
- Delle concentrazioni di FENILALANINA CIRCOLANTI durante la gravidanza.

L'ALCAPTONURIA

si tratta di una patologia causata dalla mancanza di OMOGENTISICO OSSIDASI enzima fondamentale per trasformare L'ACIDO OMOGENTISICO in ACIDO MALEILACETICO, in presenza di eccessive quantità di acido omogentisico si assiste a POLIMERIZZAZIONE di questo composto, si tratta fondamentalmente di un PIGMENTO. Il pigmento in questione si deposita:

- a livello ARTICOLARE.
- A livello TENDINEO.
- A livello di CARTILAGINI E SCLERE.
- Nelle urine: una volta espulso viene ossidato a contatto con l'aria e dà alle urine un colore nerastro.

Oltre alla imbibizione e colorazione delle strutture, L'ACIDO OMOGENTISICO STIMOLA UNA RISPOSTA INFIAMMATORIA significativa.

ALTRE PATOLOGIE CHE POSSONO DARE URINE NERE:

diverse patologie possono provocare la modificazione delle urine che divengono NERE, nello specifico ricordiamo:

- MELANOMA IN STADIO MOLTO AVANZATO: si possono avere DELLE URINE NERE a causa della iperproduzione di pigmenti che si riversa nei tubuli renali.
- PORFIRIA può portare alla formazione di urine nere.

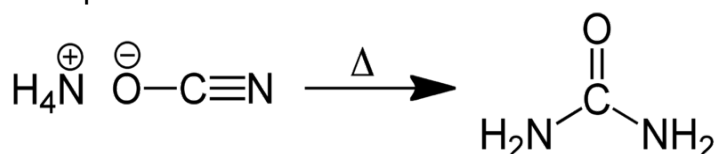
Si tratta di una patologia molto meno grave della FENILCHETONURIA.

ALTERAZIONI DEL CICLO DI FORMAZIONE DELL'UREA:

il ciclo dell'urea ha la funzione fondamentale di RENDERE ELIMINABILE LO IONE AMMONIO TRAMITE LE URINE, nello specifico possiamo dire il ciclo risulta piuttosto complesso e si divide in due fasi fondamentali:

- UNA FASE CITOSOLICA.
- UNA FASE MITOCONDRIALE.

Tale ciclo è piuttosto complesso ma la reazione fondamentale di formazione dell'urea può essere schematizzata in questo modo:



Numerosi sono i processi metabolici che possono risultare alterati nel corso di tale ciclo, ma si tratta di patologie RARE e IDENTIFICATE IMMEDIATAMENTE ALLA NASCITA generalmente; possiamo dire che, a prescindere dalla causa, DISFUNZIONI DEL CICLO DELL'UREA PROVOCANO UN ACCUMULO DI IONE AMMONIO NEL SANGUE o IPERAMMONIEMIA.

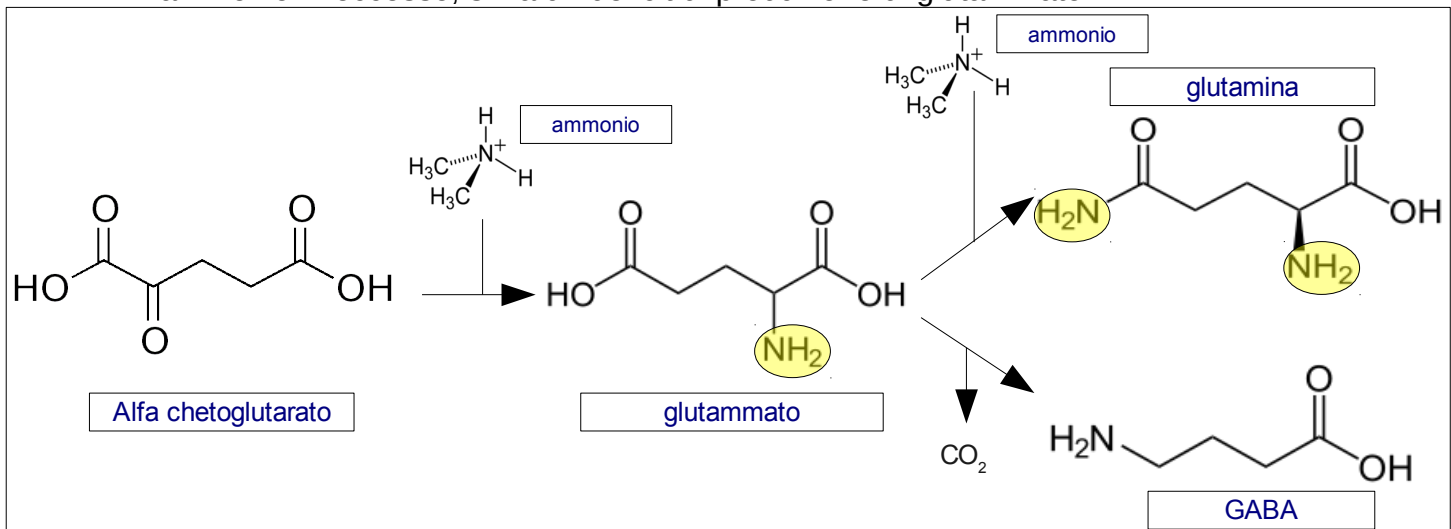
L'IPERAMMONIEMIA:

si tratta di una condizione patologica estremamente grave, nello specifico possiamo dire che si distinguono due tipi di iperammoniemia:

- PRIMARIA caratteristica di disfunzioni alla nascita.
- SECONDARIA caratteristica invece di disfunzioni epatiche quali la cirrosi a prescindere dalla causa di quest'ultima.

L'iperammoniemia provoca seri danni a livello del SISTEMA NERVOSO CENTRALE:

- nel sistema nervoso centrale, infatti, lo ione ammonio si complessa con l'alfachetoglutarato per formare glutammato e quindi glutamina: l'incremento della ammoniemia provoca un sequestro di ALFA CHETOGLUTARATO DAL CICLO DI KREBS. Di conseguenza:
 - si inattiva il ciclo di krebs, unica fonte di energia a livello encefalico.
 - Calo del metabolismo cellulare.
 - Eventuale morte cellulare.
- Il glutammato, decarbossilato, porta alla sintesi di GABA, neurotrasmettitore fondamentale: in caso di mancanza di glutammato essenziale per eliminare l'ammonio in eccesso, si ha un deficit di produzione di glutammato.



LA SINTOMATOLOGIA:

La sintomatologia del paziente iperammoniemico si divide in due fasi:

- STUPOROSA, il paziente si stupisce in modo considerevole senza alcuna ragione apparente.
- COMATOSA: il coma epatico di fatto è un coma iperammoniemico.

LO SHUNT PORTA-CAVA:

come sappiamo in situazioni fisiologiche IL SISTEMA DELLA VENA PORTA scarica, attraverso il circolo epatico, NELLA VENA CAVA, questo tuttavia, nel fegato cirrotico non avviene:

- per la alterazione delle strutture VASCOLARI.
- per la presenza di UN FATTORE INFIAMMATORIO SIGNIFICATIVO.

LE CELLULE STELLATE, normalmente sensibili a fattori metabolici e dotate della capacità di organizzare il sistema vascolare epatico, IN CASO DI CIRROSI VANNO INCONTRO AD UNA TRASFORMAZIONE CITOTIPICA divenendo FIBROBLASTI: in questa situazione la CIRCOLAZIONE DIVIENE COMPLETAMENTE SOVERTITA e il VASO SANGUIFERO STESSO VIENE STROZZATO DAL FIBROBLASTO CHE LO CIRCONDA.

In una situazione di questo tipo IL SANGUE DEL CIRCOLO PORTALE TROVA UN FORTISSIMO IMPEDIMENTO AD ATTRAVERSARE IL FEGATO, ne consegue:

- IPERTENSIONE PORTALE.
- RICERCA DI UNA VIA DI REFLUSSO ALTERNATIVA: il sangue refluo dai visceri addominali cerca strade alternative di collegamento alla vena cava inferiore.

si attivano allora LE VENE ESOFAGEE: dalla vena gastrica sinistra il sangue si porta alle vene esofagee, vene della sottomucosa esofagea, che a loro volta si riversano nelle azygos e quindi nella vena cava superiore.

LE VARICI ESOFAGEE:

Le vene esofagee, fisiologicamente filiformi, con l'incremento della pressione:

- divengono sempre più evidenti.
- si gonfiano nel lume dell'esofago.
- formano delle VARICI ESOFAGEE.

in queste varici il sangue ha una certa pressione molto alta, inoltre tali varici:

- si riscontrano già a livello dello SFINTERE ESOFAGEO INFERIORE che normalmente ISOLA ESOFAGO E STOMACO: la presenza di tale ostacolo può dare vita ad un reflusso GASTROESOFAGEO.
- piccole quantità di ACIDO CLORIDRICO possono portarsi a livello DELLE STRUTTURE VENOSE IN QUESTIONE e provocarne una ULCERAZIONE con sanguinamento.

ne consegue una EMORRAGIA INTERNA¹ molto significativa aggravata dal fatto che:

- IL PAZIENTE NON PRODUCE FATTORI DELLA COAGULAZIONE in quanto il fegato risulta fondamentalmente inattivo.
- L'EMORRAGIA È VENOSA e quindi lenta nel tempo, di conseguenza l'organismo spesso è capace di compensare e la sintomatologia non appare evidente al paziente.

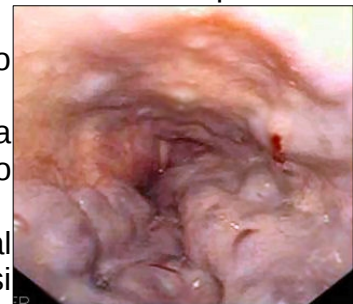
A prescindere dal compenso, in alcune ore il sanguinamento diviene tale da portare al collasso del paziente, il sangue inoltre:

- generalmente non è visibile in quanto permane nello stomaco e si porta all'intestino.
- Una volta digerito viene espulso con le feci: si manifesta quindi come MELENA, feci nere nel caso specifico dall'odore caratteristico per il sangue digerito.
- se l'emorragia è consistente e lo stomaco si gonfia fino al rigurgito, il paziente può vomitare sangue DIGERITO si parla di MELANEMESI O VOMITO CAFFEANO.

ALTRI POSSIBILI SHUNT:

oltre allo shunt che coinvolge le vene esofagee, altre vene possono essere coinvolte nei processi di deflusso del sangue portale:

- vene emorroidarie il cui coinvolgimento porta alla formazione di EMORROIDI SECONDARIE causate cioè da insufficienza epatica.



Endoscopia di varici esofagee gonfie e sanguinanti.
immagine tratta da wikipedia

¹ Le quattro cause principali di emorragia interna sono:

- rottura di varici esofagee.
- Ulcera gastroduodenale sanguinante.
- Rottura di un aneurisma dell'aorta.
- Gravidanza extrauterina con impianto peritoneale: nello specifico la donna si presenta con addome piatto e rigido, pallida con una sintomatologia simile a quella di una peritonite.

- vena ombelicale che porta alla formazione del cosiddetto CAPUT MEDUSAE.
- Vene dello sappey: il circolo portale sfoga la propria portata sulle strutture venose associate ai legamenti rotondo del fegato e falciforme generalmente.
- Circolo splenorenale: la capsula renale si rigonfia di strutture venose che incrementano il flusso alla vena renale di sinistra, il sangue in questo caso proviene dalla vena splenica o dalle vene mesenteriche direttamente.
- Sistema retzius retroperitoneale costituito dalla formazione di nuovi vasi sanguigni che dalle vene dei visceri addominali raggiungono le vene retroperitoneali, sono vasi difficilmente esplorabili.
- Vene gastriche brevi: tramite la vena gastroepiploica sinistra il sangue portale si porta alle vene gastriche brevi provocando una inversione del flusso che porta alla formazione di varici del fondo gastrico.

CONSEGUENZE DELLO SHUNT:

a prescindere da quale sia la via che il sangue segue per raggiungere la vena cava IL FEGATO VIENE BYPASSATO, di conseguenza:

- il sangue non viene purificato dello ione ammonio.
- Il fegato non produce urea.

E l'organismo va in IPERAMMONIEMIA.

APPROCCIO TERAPEUTICO:

dal punto di vista terapeutico si cerca di LIMITARE L'UPTAKE INTESTINALE DI AMMONIO e utilizzando il LEVULOSIO, un lassativo osmotico zuccherino che, essendo inassorbibile, permane nell'intestino e favorisce la flora batterica saccarolitica rispetto a quella proteolitica, quindi:

- favorisce l'uptake di glucosio.
- inibisce l'assorbimento di amminoacidi, principale fonte di ammonio.

A DOSAGGI ADEGUATI, più bassi rispetto a quelli lassativi, funziona egregiamente come inibitore dei meccanismi di uptake di amminoacidi e ammonio.

SHUNT A IPERTENSIONE PORTALE AD ALTA PORTATA:

in alcuni individui che presentano una cirrosi epatica si verifica una sintomatologia di accompagnamento di questo tipo:

- la circolazione risulta estremamente aumentata.
- forte IPERVOLEMIA.
- incremento del carico al cuore.
- incremento della gittata.

tale situazione può permanere tale più o meno a lungo nel tempo, generalmente per un anno o poco più, per poi SVILUPParsi IN UNA SITUAZIONE DI CIRROSI EPATICA CANONICA. L'incremento del volume circolante in questa prima fase si spiega in questo modo: nelle fasi di rigenerazione epatica, oltre ad un tentativo di rigenerazione del tessuto da parte degli epatociti, si assiste ad una STIMOLAZIONE ALLA NEOPROLIFERAZIONE VASALE MEDIATA SOPRATTUTTO DA:

- PDGF platelets derived growth factor.
- Fattori di vasodilatazione quali l'ossido nitrico NO°.

QUESTO PORTA ALLA FORMAZIONE DI MICROSHUNT tra il sangue PORTALE e quello ARTERIOSO CHE DI FATTO HANNO COME RISULTATO QUELLO DI:

- incrementa la superficie del circolo.
- Incrementare il volume circolante.

Con l'incremento del VCE incrementa anche IL CARICO AL CUORE. La situazione permane tale fintanto che la cirrosi non diviene tale da portare al blocco totale della

Giordano Perin; patologia generale 10: disfunzioni del metabolismo degli amminoacidi
circolazione epatica.

LA MORTE CELLULARE, APOPTOSI E NECROSI

La morte cellulare può avvenire in due modi distinti: LA NECROSI e LA APOPTOSI:

- NECROSI si caratterizza per:
 - rigonfiamento mitocondriale.
 - autolisi della cellula che si disgrega per l'azione degli enzimi lisosomiali.la necrosi, in ogni caso:
 - riguarda MOLTE CELLULE in un tessuto, mai una cellula sola.
 - INDUCE REGOLARMENTE UNA RISPOSTA INFIAMMATORIA: tipico esempio è l'infarto del miocardio.
- APOPTOSI si caratterizza per:
 - prosciugamento cellulare.
 - progressiva sepimentazione della cellula e del nucleo.
 - formazione di corpi apoptotici.

LA CELLULA MUORE e VIENE FAGOCITATA DA CELLULE CIRCOSTANTI o da FAGOCITI: il contatto con il corpo apoptotico stesso ne stimola la fagocitosi. In questo caso MAI SI VERIFICANO FENOMENI DI NATURA INFIAMMATORIA. Dal punto di vista istologico il fenomeno è difficilmente osservabile: frammenti cellulari si interpretano generalmente come delle alterazioni del campione dovute al taglio eseguito nella preparazione, solo con il tempo si realizzò quale fosse la provenienza di tali frammenti. Con il tempo ci si rese conto che il fenomeno è estremamente diffuso nel nostro organismo ed è fondamentale :

- PER LA PROGRAMMAZIONE DELLA MORTE CELLULARE.
 - PER LA ELIMINAZIONE DI CELLULE INFETTE.
- alcune cellule inoltre DECIDONO AUTONOMAMENTE DI ANDARE INCONTRO AD UNA MORTE PER APOPTOSI nel momento in cui le condizioni non siano ottimali:
- un esempio è l'infarto del miocardio, alcune cellule in caso di ipossia vanno incontro ad apoptosi.
 - altro esempio si riscontra nella ghiandola mammaria: quando manca lo stimolo ormonale, le cellule della ghiandola stessa vanno incontro ad apoptosi.

LA APOPTOSI:

la apoptosi ha una importanza fondamentale per la vita di numerosi organismi diversi, nello specifico ricordiamo alcuni IMPORTANTISSIMI esempi:

- tra i modelli animali maggiormente studiati ricordiamo CAERNOHABITIS ELEGANS, si tratta di un nematode di 945 cellule: 131 cellule esattamente vengono perse durante la maturazione. Attraverso lo studio di mutanti è stato possibile identificare i geni coinvolti:
 - CED-3 E CED 4 sono i due geni proapoptotici.
 - CED-9 stimola invece la sopravvivenza cellulare.
- EMBRIOGENESI ED ORGANOGENESI: nella maturazione del nostro organismo, una grande quantità di cellule va incontro a fenomeni di natura apoptotica, un tipico esempio è il distacco delle dita delle mani che avviene per apoptosi delle cellule poste tra le dita.
- DOPO LA NASCITA, per esempio, la apoptosi di cellule linfocitarie non adatte avviene grazie a recettore di morte FAS.
- CICLI FISIOLÓGICI quali:
 - involuzione dell'epitelio ghiandolare della ghiandola mammaria.

- Degenerazione della mucosa uterina in fase mestruale.
Sono processi che interessano apoptosi cellulari.
- **RISPOSTA IMMUNITARIA:** sia CTL che NK nei confronti di cellule alterate, sono in grado di innescare processi di MORTE CELLULARE mediati prevalentemente da FAS e FASL ma anche da GRANZIME; nello specifico l'obiettivo di questo processo sono:
 - cellule infette da virus.
 - Cellule allotipiche provenienti per esempio dai trapianti.
 - cellule tumorali.
- **SPEGNIMENTO DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA,** quando mancano gli stimoli proliferativi nei confronti di linfociti e altre cellule bianche:
 - linfociti e plasmacellule di cloni la cui popolazione è stata precedentemente amplificata vanno incontro a morte per mancanza di stimoli.
 - linfociti in corso di terapia cortisonica: il cortisone induce una apoptosi diretta nei LINFOCITI; soprattutto AD ALTE DOSI e soprattutto sui linfociti che SONO IN ATTIVA PROLIFERAZIONE. Questo particolare aspetto della apoptosi rende il farmaco particolarmente adatto:
 - alla terapia contro patologie di natura autoimmune.
 - alla terapia delle LEUCEMIE LINFOCITICHE o LINFOMI.
- **CELLULE NEOPLASTICHE** dove la apoptosi può essere:
 - SPONTANEA per le alterazioni delle strutture geniche.
 - INDOTTA DA CHEMIOTERAPICI che tendenzialmente determinano la morte delle cellule tumorali.
- **POLIMORFONUCLEATI INVECCHIATI** in assenza di attivazione vanno incontro ad apoptosi.
- **TESSUTI SEGREGATI:** tessuti che sono al di fuori della portata del sistema immunitario presentano sulle superfici cellulari dei FAS LIGAND che PORTANO, AL MOMENTO DEL CONTATTO CON IL LEUCOCITO ALLA SUA IMMEDIATA MORTE.
- **AREE ESPOSTE A CONCENTRAZIONE BASSA DI OSSIGENO** nel miocardio: in queste aree si verificano dei meccanismi apoptotici significativi legati alla mancanza di flusso di sangue locale. Nella zona circostante la parte necrotica lesa da un infarto anche a distanza di ANNI:
 - si possono generare delle DIRAMAZIONI PROVENIENTI DALLA PERIFERIA DELLE REGIONI IRRORATE CIRCOSTANTI: la regione viene quindi parzialmente nutrita.
 - questa regione mantiene un rischio di relativa ischemia nel tempo in quanto la vascolarizzazione non è abbastanza significativa da supplire alle necessità cellulari: in quelle zone si evidenzia un INCREMENTO DELLA APOPTOSI dovuto proprio a questo meccanismo.

È importante ricordare che in qualsiasi zona del miocardio si possono trovare delle cellule in fase di apoptosi, circa l'1%, ma che in caso di relativa ischemia queste possono arrivare anche ad essere il 30% della popolazione intera. Questa situazione giustifica una rivascularizzazione CHIRURGICA di una zona di miocardio ANCHE A GRANDE DISTANZA DALL'EPISODIO INFARTUALE: si esegue una coronaroplastica per fare in modo che tali cellule siano di nuovo vascolarizzate in modo ottimale e non muoiano.

JOGGING e INFARTO DEL MIOCARDIO:



una attività fisica come il jogging viene sempre consigliata a infartuati lievi nell'ottica di migliorare la prestazione cardiaca, tuttavia è importante ricordare che:

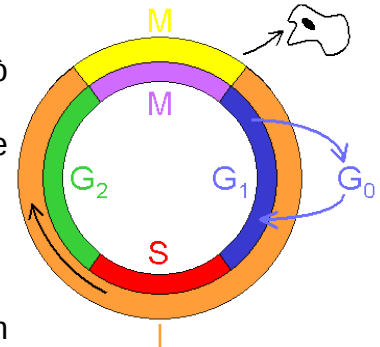
- alcune regioni, non opportunamente ossigenate a causa della ostruzione ancora eventualmente presente, vedendo ridotto l'apporto di ossigeno, incrementano il tasso di apoptosi.
- l'abbassamento del pH stimola la formazione di NUOVI VASI incrementando la vascolarizzazione delle regioni ischemiche.

È necessario quindi controllare sempre la attività fisica per evitare di eccedere e provocare un eccessivo incremento della apoptosi.

IL CICLO MITOTICO:

si compone di diverse fasi come sappiamo:

- G1 preparatoria alla mitosi, da questa fase la cellula può entrare in una fase di quiescenza detta G₀.
- S fase di sintesi caratterizzata dalla sintesi di materiale genetico nuovo.
- G₂ fase di preparazione finale alla mitosi vera e propria.
- M mitosi.



LE CICLINE E IL CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE:

le cicline sono enzimi fondamentali per la attivazione di protein chinasi dette CDK, protein chinasi cicline dipendenti, per la attivazione di processi mitotici: questo consente la progressione del ciclo cellulare.

FUNZIONAMENTO GENERALE DELLE CICLINE:

- chinasi ciclini dipendenti e cicline vengono prodotte insieme.
- Il complesso formatosi diviene substrato di una chinasi che ne blocca la attivazione.
- Il complesso fosforilato diviene a sua volta substrato di un'altra protein chinasi a funzione questa volta attivatoria.
- Un enzima elimina il primo fosfato innestato e innesca la attività della ciclina.

In questo modo ci sono sempre cicline pronte nel citosol, ma la loro azione è posta sotto uno strettissimo controllo.

Ogni ciclo cellulare ha le SUE SPECIFICHE CICLINE: al momento del passaggio tra una fase e l'altra, le cicline vengono eliminate per ubiquitinazione e altre vengono sintetizzate.

CDK INHIBITORS:

nelle varie fasi del ciclo, così come vengono sintetizzate queste chinasi ciclina dipendenti, vengono prodotte anche delle CDK INHIBITORS: si tratta di inibitori della attività delle chinasi ciclini dipendenti, sono estremamente numerosi e attivi in fasi molto diverse. Tra le tante proteine coinvolte ricordiamo la p21:

- La p53 ATTIVATA, quando funzionante, attiva la p21.
- LA p21 è una PROTEINA CDK INHIBITORS UBIQUITARIA, si trova cioè in tutte le fasi del ciclo cellulare.
- Il ciclo cellulare si blocca.

LE QUATTRO FASI DELLA APOPTOSI:

la apoptosi può essere convenzionalmente suddivisa in quattro fasi distinte:

- STIMOLAZIONE
- REGOLAZIONE
- ESECUZIONE
- EFFEROCITOSI che è la fagocitosi dei corpi apoptotici.

LA STIMOLAZIONE:

tutti i meccanismi di danno che:

- in modo differente oltrepassano le membrane, possono danneggiare il DNA e innescare processi di natura apoptotica, nello specifico:
 - radiazioni.
 - Tossine.
 - radicali liberi.Incrementano la attività di p53 che, come sappiamo, stimola il processo apoptotico.
- mancanza di fattori di crescita.
- ipossia: la componente cellulare maggiormente danneggiata risulta essere in questo caso il mitocondrio: dal mitocondrio stesso si innescano degli stimoli capaci di attivare i processi di apoptosi.
- Si pensa che fattori di natura genetica possono favorire meccanismi di natura apoptotica: accanto allo stimolo ipossico tipico dell'infarto del miocardio quindi, esisterebbe anche questo tipo di stimolo.
- **RECETTORI E LIGANDI** che possono innescare la apoptosi, nello specifico ricordiamo le associazioni di:
 - FAS/FAS ligand.
 - TNF/TNF receptor.
 - LPS-TLR4 che funziona come recettore di morte: la percezione della LPS tramite TLR 4 innescando di per se stessa meccanismi di natura apoptotica.
- **CITOTOSSICITÀ DELLE CELLULE T** che consiste principalmente **NELLA INIEZIONE DIRETTA NELLA CELLULA DI GRANZIME** capaci di innescare meccanismi apoptotici tramite la attivazione di caspasi.
- Incremento delle concentrazioni di **UNFOLDED PROTEIN**: la presenza di proteine malassortite, indice spesso di danno al genoma cellulare, induce uno stress del reticolo endoplasmico che stimola il processo apoptotico.

LA REGOLAZIONE:

i processi di regolazione sono fondamentali dal punto di vista pratico: la attività apoptotica si attua unicamente se il **COMPLESSO DEI MESSAGGI DI MORTE SUPERA IL COMPLESSO DEI MESSAGGI DI SOPRAVVIVENZA** e presenta mediatori differenti a seconda che ad essere innescata sia la via **ESTRINSECA** o la via **INTRINSECA**.

L'ESECUZIONE:

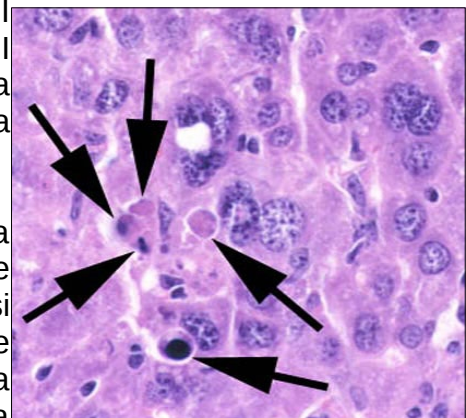
avviene a carico delle **CASPASI** che attivano a loro volta una serie di enzimi tra cui ricordiamo le **ENDONUCLEASI** che degradano il DNA in serie di basi multiple di 200. Questo appare molto evidente nelle eventuale cromatografia del materiale derivato dalla apoptosi che si distribuisce tra le diverse forze come a forma di scala, in caso di necrosi, la degradazione del DNA è assolutamente casuale e alla cromatografia il materiale si disperde in modo maggiormente uniforme.

EFFEROCITOSI:

sulla base della esposizione di:

- lipidi tra cui la fosfatidil serina.
- Molecole proteiche quali la trombospodina.

Che normalmente si trovano sul versante citoplasmatico, **I CORPI APOPTOTICI FORMATISI VENGONO RICONOSCIUTI E FAGOCITATI** molto rapidamente:



Campione di fegato di topo con cellule in fase di apoptosi; si nota molto bene l'addensamento nucleare di alcune cellule e la alterazione strutturale rispetto alle cellule circostanti.

immagine tratta da wikipedia

- dalle cellule vicine.
- Da macrofagi richiamati sul posto.

Spesso la attività di fagocitosi è tanto rapida che in qualche minuto non resta nulla della cellula morta e i processi infiammatori non vengono innescati.

VIE INTRINSECHE ED ESTRINSECHE DI ATTIVAZIONE:

le due vie di attivazione dei processi apoptotici presentano caratteri molto differenti tra loro, nello specifico possiamo distinguere:

- LA VIA INTRINSECA innescata da una alterazione della attività mitocondriale e dalla liberazione di CITOCHROMO C nel citosol.
- LA VIA ESTRINSECA IL CUI ARCHETIPO È FAS che, associato a FASL attiva:
 - la caspasi 8 che a sua volta può:
 - attivare la caspasi 3 direttamente che innesci i processi apoptotici.
 - Innescare meccanismi di alterazione mitocondriale per cui viene attivata la caspasi 9 che attiva a sua volta la caspasi 3.
 - in ogni caso la CASPASI 3 È LA CASPASI ESECUTIVA e innesci tutti i processi di alterazione nucleare.

VIA INTRINSECA, BCL2 E ATTIVITÀ MITOCONDRIALE:

il meccanismo attraverso il quale i mitocondri attivano la cascata delle caspasi consiste nel RILASCIO DI CITOCHROMO C come accennato:

- il citocromo si porta nel citoplasma.
- si associa ad una procaspasi 9.
- la procaspasi 9 viene attivata a caspasi.
- La caspasi 9 attiva la caspasi 3.
- si innesci il ciclo apoptotico.

BCL2 è un gene antiapoptotico che si colloca sulla membrana del mitocondrio e ne impedisce la permeabilizzazione e quindi la fuoriuscita di citocromo C.

DANNO AL DNA ED INNESCO DELLA VIA INTRINSECA:

nel momento in cui un qualsiasi fattore di alterazione proveniente dall'esterno provochi un danno al DNA:

- si attivano sensori del danno genetico dette PROTEINE BH3.
- Queste proteine vanno ad antagonizzare la funzione di BCL2.
- Incrementa la permeabilità della membrana.
- IL CITOCHROMO C SI PORTA NEL CITOSOL e si complessa ad una proteina della APAF-1.
- Il complesso APAF-1 CITOCHROMO C forma un ESAMERO COMPLESSO che assume il nome di apoptosoma.
- L'APOPTOSOMA ATTIVA LA CASPASI 9.

una iperespressione di BCL2 quindi, blocca il processo di apoptosi: iperespressa questa proteina stimola la TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA opponendosi alla apoptosi delle cellule che presentano un DNA danneggiato. Questa alterazione risulta particolarmente evidente nel carcinoma alla mammella.

LA VIA ESTRINSECA, TNF E FAS:

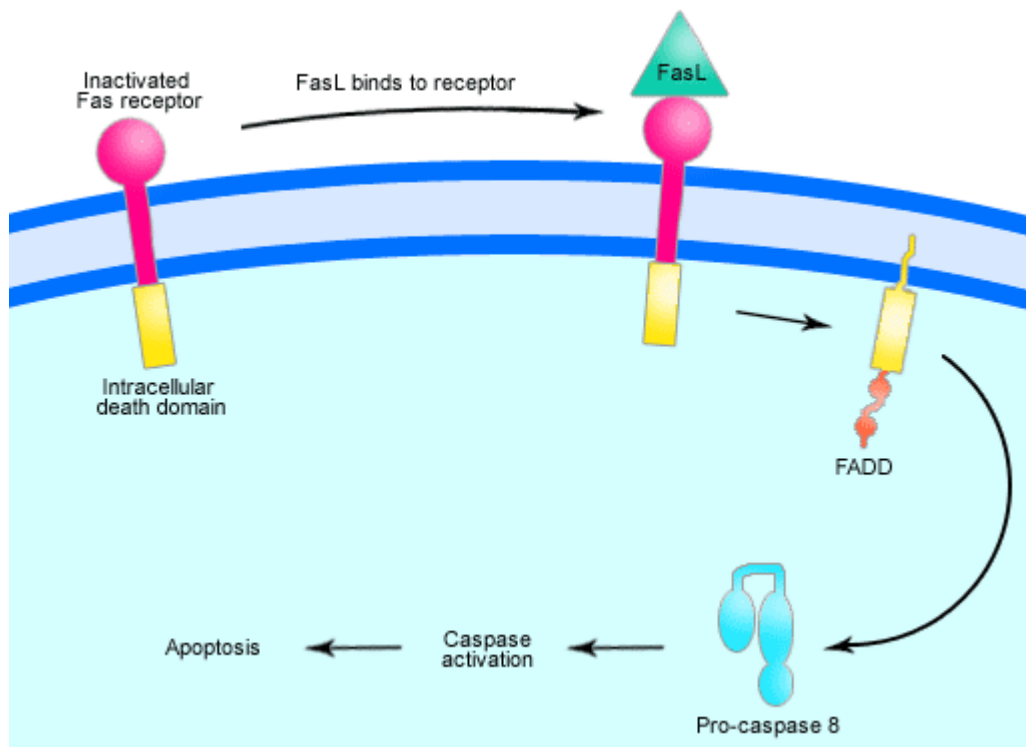
le molecole capaci di innescare la via estrinseca della apoptosi sono fondamentalmente tre:

- FAS in associazione a FASL.
- TNF in associazione a TNFR.
- LPS in associazione a TLR-4.

FAS:

la via di attivazione della apoptosi mediata da FAS è una delle più note:

- la associazione di una molcola di FAS ad una di FASL stimola la CLUSTERIZZAZIONE DI MOLECOLE RECETTORIALI TRA LORO.
- La associazione dei recettori porta alla ATTIVAZIONE DI DIVERSI DD O DEATH DOMAIN.
- Una volta attivati questi domini di morte stimolano la attivazione della PROCASPASI 8 A CASPASI 8 che a sua volta attiva la caspasi 9 che innesca il processo.



TNF:

il TNF, oltre ad essere uno stimolatore dei processi di apoptosi, è anche un mediatore infiammatorio molto importante, si tratta di una citochina FUNZIONALMENTE IDENTICA ALLA IL1. La azione del TNF dipende fondamentalmente dalla presenza di fattori di COSTIMOLAZIONE:

- la presenza di stimoli proinfiammatori stimola la attivazione flogistica della cellula:
 - IL1 per esempio.
 - NK-KB.stimola la SOPRAVVIVENZA CELLULARE e la sua ATTIVAZIONE IN SENSO ANTINFIAMMATORIO.
- La mancanza di stimoli di natura infiammatoria, come avviene tipicamente al termine di una risposta flogistica ad un agente infettivo, stimola invece la morte della cellula.

il TNF sembra sia uno dei principali effettori della apoptosi delle cellule cardiache.

LA MORTE DELLA CELLULA:

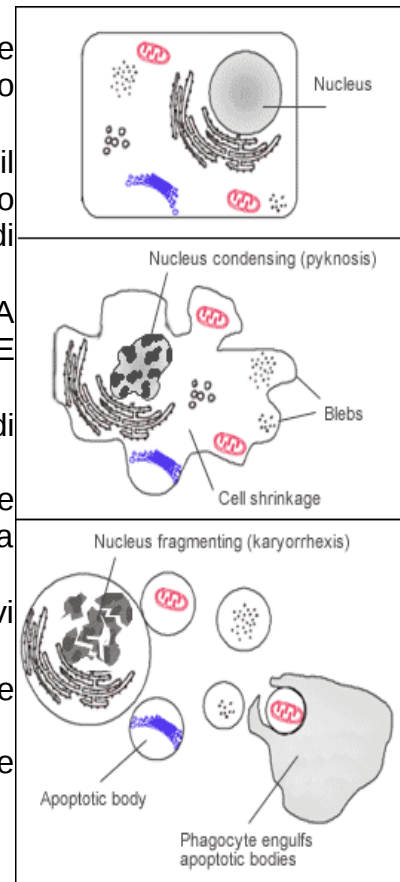
la cellula apoptotica assume dei connotati molto specifici, a prescindere da quali siano i meccanismi di innesco:

- anzitutto si osserva una riduzione del CITOPLASMA e un ADDENSAMENTO NUCLEARE NOTEVOLE legato all'addensamento della cromatina.
- Si attivano specifiche endonucleasi che degradano il DNA nucleare tagliandolo nello spazio internucleosomico, ogni 200 basi circa. Si parla di nucleo PICNOTICO.
- Alterazioni del citoscheletro CHE GENERANO UNA PERDITA DI ADESIONE CON L'AMBIENTE CIRCOSTANTE.
- FORMAZIONE DEI CORPI APOPTOTICI formati di membrana, citoplasma e piccoli frammenti di DNA.

Ricordiamo infine che le caspasi sono semplicemente delle proteasi che con la loro azione vanno ad attivare un sistema a cascata:

- bloccando la azione di alcuni enzimi normalmente attivi tramite taglio proteolitico.
- Eliminando sequenze di inibizione normalmente associate ad enzimi attivi nelle fasi apoptotiche.

Al termine del processo i frammenti vengono semplicemente endocitati come accennato.



LA NECROSI:

la necrosi viene generalmente definita come la MORTE DI GRUPPI DI CELLULE CAUSATA DA INSULTI LESIVI RILEVANTI ed IRREVERSIBILI.

Fondamentale è ricordare il fatto che la patologia INTERESSA UN GRUPPO DI CELLULE appartenenti ad un tessuto E NON SINGOLE CELLULE. Dal punto di vista pratico numerosi possono essere gli stimoli:

- fattori chimici.
- fattori fisici.
- fattori biologici.
- fattori nutrizionali.
- Ipossia o ischemia.
- risposte immunitarie.
- flogosi
- tutte le possibili fonti esogene ed endogene di danno cellulare.

Anzitutto è importante ricordare il fatto che si distinguono due situazioni ben distinte, nello specifico:

- DANNO REVERSIBILE caratterizzato da modificazioni:
 - GENERALI quali:
 - rigonfiamento cellulare legato alla incapacità della cellula di finanziare in modo adeguato le pompe ioniche.
 - Accumulo di lipidi soprattutto a livello epatico causato dal blocco dei meccanismi di produzione proteica.
 - ULTRAISTRUTTURALI:

- alterazioni della membrana cellulare quali:
 - formazione di BLEBS.
 - Perdita di microvilli.
- Alterazioni mitocondriali.
- Dilatazione del reticolo endoplasmico.
- Alterazioni nucleari.
- DANNO IRREVERSIBILE caratterizzato invece da modificazioni della struttura cellulare tanto gravi da portare inevitabilmente alla morte della cellula.

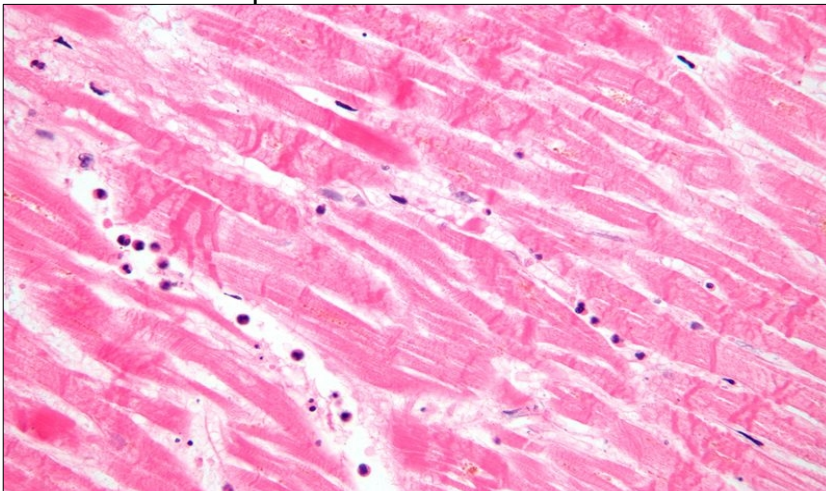
ALTERAZIONI DELLA CELLULA NECROTICA:

in linea generale una cellula in fase di necrosi assume dei caratteri peculiari.

ALTERAZIONI CITOLOGICHE DELLA CELLULA NECROTICA:

alla osservazione al microscopio ottico si possono chiaramente individuare nella cellula necrotica alcuni fattori:

- il citoplasma diviene altamente EOSINOFILO, cioè maggiormente basico, per due motivi:
 - la perdita di RNA soprattutto di tipo ribosomiale.
 - Alterazione e coagulazione delle proteine che assumono una maggiore affinità per la eosina.
- omogeneità a causa della perdita di granuli di glicogeno.
- formazione di globuli eosinofili formati dal RIGONFIAMENTO MITOCONDRIALE.
- permeabilizzazione della membrana a coloranti vitali come il BLU TRIPANO che, normalmente, non oltrepassa la membrana cellulare: tale colorante diviene particolarmente evidente a livello nucleare e il suo utilizzo può essere utile soprattutto nello studio dei tessuti.
- a livello nucleare si osservano:
 - addensamento della cromatina o PICNOSI.
 - frammentazione nucleare o CARIORESSI.
 - scomparsa del nucleo o CARIOLISI.



Tessuto miocardico infartuato, si possono vedere molto bene:
CARIOLISI mancanza dei nuclei cellulari.
EDEMA CELLULARE.
INFILTRATO LINFOMONOCITARIO legato alla infiammazione.

immagine tratta da wikipedia

LA CELLULA DANNEGGIATA E MORTA con il tempo VA INCONTRO A PROCESSI DI LISI enzimatica, nello specifico distinguiamo:

- AUTOLISI cioè digestione mediata dalla attività degli enzimi lisosomiali della cellula.
- ETEROLISI cioè digestione mediata dalla attività degli enzimi prodotti principalmente dai leucociti richiamati con il processo infiammatorio.

ALTERAZIONI ULTRAISTRUTTURALI DELLA CELLULA NECROTICA:

il processo di fatto è identico a quello di alterazione della MORTE CELLULARE ISCHEMICA, nello specifico si assiste a:

- rigonfiamento del reticolo endoplasmatico rugoso.
- perdita di ribosomi del reticolo endoplasmatico rugoso.
- addensamento mitocondriale con distacco della membrana esterna e liberazione di enzimi.
- Comparsa di vescicole sulla membrana plasmatica dette BLEBS.

Due sono i parametri che consentono di determinare se il danno sia o meno irreversibile:

- rigonfiamento dei mitocondri.
- rottura delle blebs che di fatto è causa della INTERRUZIONE DELLA MEMBRANA PLASMATICA che diviene, come noto, letale molto rapidamente.

DIVERSI TIPI DI NECROSI:

a seconda della causa e del tipo di tessuto colpito, l'insorgere di un processo necrotico può portare a conseguenze differenti.

MECCANISMI DI NECROSI TISSUTALE:

i meccanismi necrotici si manifestano come differenti a seconda della differente causa eventualmente associata alla necrosi, nello specifico:

- DANNO ISCHEMICO che si associa a:
 - riduzione di ATP.
 - alterazione della attività della pompa sodio potassio ad ATP cui consegue, ovviamente, edema cellulare.
 - rilascio di calcio da MITOCONDRI E RETICOLO ENDOPLASMATICO RUGOSO; tale perdita di calcio provoca:
 - attivazione delle fosfolipasi.
 - attivazione delle proteasi.
 - danno alla membrana cellulare.
- DANNO DA RADICALI:
 - perossidazione dei lipidi di membrana e rilascio di MALONALDEIDE, dialdeide prodotto finale della perossidazione lipidica.
 - cross link dei gruppi sulfidrilici di proteine e lipidi ad opera degli agenti perossidanti, ne consegue, chiaramente, una alterazione della funzione delle proteine cellulari.
 - alterazioni del DNA.
- DANNO DA VIRUS si può suddividere in due categorie:
 - da VIRUS CITOLITICO: lisi cellulare secondaria ad alterazioni della sintesi proteica che si estrinsecano sulla integrità della membrana cellulare. Generalmente il blocco totale della sintesi proteica ne è la causa.
 - Da VIRUS NON CITOLITICO: si tratta di un danno di tipo non direttamente litico, la morte cellulare può essere indotta prevalentemente per apoptosi.

A prescindere da quale sia il virus preso in considerazione, il danno tissutale assume carattere necrotico per il richiamo di cellule del sistema immunitario.

DIVERSI TIPI DI NECROSI:

sulla base dell'aspetto macroscopico che assume, possiamo distinguere diversi tipi di necrosi, nello specifico ricordiamo:

- NECROSI COAGULATIVA tipica di due situazioni in particolare:
 - della NECROSI SU BASE ISCHEMICA detta anche INFARTO.
 - della SCOTTATURA o DEL CONGELAMENTO.

Si contraddistingue per caratteri citologici propri:

- i margini delle cellule SONO PERFETTAMENTE RICONOSCIBILI e il tessuto mantiene una certa integrità nonostante le enormi alterazioni.
- alla microscopia ottica IL NUCLEO RISULTA SCOMPARSO O ALTERATO IN MODO EVIDENTE.

Possiamo dire che la cellula PERMANE IN FORMA DI INVOLUCRO, ma mantiene alcuni caratteri strutturali: questo sembra sia dovuto al fatto che la alterazione tissutale e il danno siano tali da PROVOCARE IL BLOCCO DELLA ATTIVITÀ ENZIMATICA LITICA e di conseguenza impedire la degradazione del tessuto.

DIVERSI TIPI DI INFARTO:

l'infarto può essere diviso fondamentalmente in due categorie a seconda del suo aspetto:

- ROSSO tipico di tessuti caratterizzati da una doppia circolazione come POLMONE E FEGATO, la zona infartuata non appare pallida ma rosso-emorragica, questo avviene in quanto:
 - una delle due fonti di sangue non è più disponibile.
 - Il secondo circolo, privato del primo, diviene generalmente emorragico e riversa sangue nel tessuto che dovrebbe irrorare.

La zona infartuata risulta quindi di colorito rosso.

- BIANCO come avviene in tutti gli organi privi di doppio circolo, in questo caso la regione non vascolarizzata semplicemente diviene pallida.

Un caso particolare si osserva nel cuore dove l'infarto assume un colorito con RIFLESSI DORATI: QUESTO È DOVUTO ALLA OSSIDAZIONE DI FERROCITOCROMI SPECIFICI presenti in questa sede.

- COLLIQUATIVA cioè necrosi con LIQUEFAZIONE, al microscopio il tessuto scompare, il materiale è COMPLETAMENTE LIQUEFATTO. La necrosi si presenta in questa forma in caso di:
 - infezione purulenta: si possono osservare eventualmente dei leucociti, ma il tessuto diviene generalmente liquido o geloso.
 - cisti cerebrali: in questo caso la necrosi è ischemica, ma evolve in modo peculiare:
 - in una PRIMISSIMA E RAPIDISSIMA FASE la morte cellulare si manifesta come una COAGULAZIONE.
 - in una SECONDA FASE il tessuto cellulare si LIQUEFA per la attivazione, probabilmente, di enzimi di natura litica e digestiva.
- CASEOSA: l'aspetto macroscopico di questa necrosi particolarmente estesa è quello di una massa biancastra. Si tratta di un tipo di necrosi quasi esclusivo del GRANULOMA TUBERCOLARE. Dal punto di vista istologico questo tipo di necrosi si colloca a metà tra una FORMA COAGULATIVA E UNA COLLIQUATIVA:
 - il centro presenta caratteri maggiormente colliquativi con la degradazione completa del tessuto.
 - la periferia presenta caratteri maggiormente coagulativi.
- GANGRENOSA: la gangrena è il corrispettivo clinico della necrosi come termine generale, generalmente si applica a fenomeni necrotici evidenti degli arti inferiori o superiori. Dal punto di vista pratico può essere distinta in:
 - GANGRENA SECCA che di fatto è il corrispettivo della gangrena coagulativa. Si parla spesso di MUMMIFICAZIONE dell'arto colpito: la gangrena secca di per se stessa non rappresenta un pericolo ulteriore per il paziente, non tende ad allargarsi e limita fortemente quelli che possono essere danni maggiormente

pericolosi per il paziente. Alla percussione da un suono sordo.

- UMIDA che di fatto è il corrispettivo della necrosi colliquativa. La gangrena umida, al contrario di quella secca, è scatenata da FOCOLAI INFIAMMATORI INFETTIVI: questa gangrena tende ad allargarsi alle regioni circostanti e a divenire un focolaio settico molto grave fino a portare eventualmente alla morte. Un fenomeno di questo tipo si innesca tipicamente per:
 - individui che presentano delle difese immunitarie abbassate.
 - molto spesso si tratta di pazienti DIABETICI: nel diabetico anche infezioni di piccola entità possono provocare danni molto seri. A livello patogenetico possiamo dire che:
 - nel diabetico si assiste ad un decremento della vascolarizzazione periferica causato dalla riduzione del lume vascolare.
 - La presenza di elevate dosi di glucosio nel sangue favorisce la proliferazione batterica.
 - Si innesta un focolaio settico che coinvolge l'arto.
 - La gangrena invade la gamba.
 - GASSOSA tipicamente provocata dal CLOSTRIDIUM PERFRINGENS, batterio anaerobio che, producendo una serie di enzimi litici, degrada il tessuto muscolare e porta alla formazione di gas. A livello semeiologico da una particolare sensazione al tatto, come di neve fresca.
 - STEATONECROSI: specifica di una patologia infiammatoria molto grave, la PANCREATITE ACUTA. Si tratta di una infiammazione generalizzata del pancreas che provoca anche la occlusione dei canalicoli pancreatici e quindi la autodigestione del pancreas stesso. In questa situazione l'intero pancreas risulta:
 - invaso di tessuto lipidico.
 - Altamente emorragico.
- Spesso la manifestazione si allarga alla borsa omentale. Alla base di questo tipo di fenomeno c'è quasi sempre una INFEZIONE DELLE VIE BILIARI che si allarga alle strutture pancreatiche vicine fino a provocare danni molto seri.
- NECROSI FIBRINOIDE: particolare tipo di necrosi che si associa a strutture arteriolari tipiche della ipertensione maligna associata cioè ad una infiammazione, generalmente autoimmune, delle strutture arteriolari stesse. Il termine si utilizzava un tempo, e a volte viene utilizzato ancora oggi, in anatomia patologica, per definire quadri PATOLOGICI DI PATOLOGIE RENALI DA DANNO AUTOIMMUNE.

MORFOLOGIA:

la alterazione riguarda UNICAMENTE LA TONACA MUSCOLARE DELLA ARTERIOLA e il materiale in questione, definito FIBRINOIDE, è:

- amorfo.
- eosinofilo.
- ricco in polisaccaridi.
- bruno alla impregnazione argentea.
- Colorabile con acido fosfotungstico-eosina.

Generalmente si associa a quadri di IPERTENSIONE MALIGNA dove i valori pressori anche in età molto giovane sono intorno a 220-230mmHg di massima.

EVOLUZIONE DEL PROCESSO NECROTICO:

il processo necrotico procede, una volta innescato, attraverso tre stadi fondamentali, nello specifico:

- INDUZIONE DI UNA FLOGOSI DEL TESSUTO CIRCOSTANTE avviene sempre a

prescindere da quale sia la causa del processo necrotico. L'innescò di questa attività ha il compito fondamentale di stimolare:

- il riassorbimento del materiale andato incontro a morte.
- sostituzione del materiale andato incontro a morte:
 - con una cicatrice e quindi con una proliferazione connettivale.
 - Con del tessuto rigenerato.

i fattori di crescita associati a entrambi i processi cicatriziale e rigenerativo, DERIVANO DALLA ATTIVITÀ LEUCOCITARIA e specificamente dai MONOCITI MACROFAGI: la chiave del processo rigenerativo risiede in queste cellule che, come noto, hanno un fortissimo potere di regolazione rispetto alla risposta infiammatoria.

- nel caso in cui si formi del TESSUTO CICATRIZIALE, il tessuto può andare incontro a CALCIFICAZIONE: questo processo è legato anche alla liberazione di calcio di provenienza del reticolo endoplasmico e dei mitocondri che, in associazione a lipidi degradati di derivazione del processo necrotico, portano alla formazione di saponi di calcio.
- Con il tempo il tessuto può eventualmente OSSIFICARE.

LA CALCIFICAZIONE:

la calcificazione è un processo complesso che prevede la formazione di un deposito anomalo di calcio, ferro e magnesio in un tessuto specifico. Dal punto di vista pratico si distingue in due grandi categorie:

- CALCIFICAZIONE DISTROFICA conseguente ad un processo di NECROSI, tipici esempi di questo processo sono:
 - ◆ ATEROMI, l'ateroma, come noto, si caratterizza per la presenza di una capsula e di un processo flogistico continuativo:
 1. parte della capsula FIBROSA può andare direttamente incontro A PROCESSI DI CALCIFICAZIONE,
 2. Anche un processo di tipo necrotico può indurre fenomeni di calcificazione che possono allargarsi all'intero ateroma.Molto spesso ad una radiografia del torace di persone anziane possono emergere delle CALCIFICAZIONI LUNGO TUTTA L'AORTA. Chi presenta una arteria aterosclerotica presenta una PRESSIONE ARTERIOSA MASSIMA INCREMENTATA: l'aorta non risponde elasticamente all'ingresso di sangue durante la sistole ventricolare e di conseguenza la pressione aumenta; inoltre nella fase diastolica, non essendo presente ritorno elastico, la pressione diastolica risulta bassa.
 - ◆ CANCRO: processi di calcificazione risultano particolarmente evidenti nel carcinoma DUTTAL della mammella dove assumono una conformazione a sabbia. Nello specifico:
 1. questi processi sono indotti dalla necrosi tissutale legata alla impropria vascolarizzazione del tessuto.
 2. L'osservazione di questi processi di calcificazione è un indice utile per determinare la presenza o assenza di un carcinoma mammario.
 - ◆ LINFONODI soprattutto in pazienti affetti da TUBERCOLOSI: il linfonodo va anzitutto incontro a processi di tipo NECROTICO CASEOSO cui seguono PROCESSI DI CALCIFICAZIONE fondamentali per limitare il disperdersi della patologia.
 - ◆ VALVOLE CARDIACHE: anche le valvole cardiache possono andare incontro a

processi di CALCIFICAZIONE, questo altro non è se non l'esito di una fibrosi NON LEGATA AD INFEZIONI che evolve eventualmente a calcificazione. Valvole sostituite generalmente hanno una durata di una decina di anni prima di andare incontro a processi di calcificazione.

MORFOLOGICAMENTE si possono osservare:

- ◆ aggregati di aspetto amorfo o cristallino.
- ◆ Basofili alla colorazione.
- ◆ A collocazione sia intra che extracellulare.

SI FORMANO DEI CRISTALLI DI CALCIO E FOSFATO simili ai cristalli di IDROSSIAPATITE.

FISIOPATOLOGIA:

dal punto di vista fisiopatologico il processo consta di due tappe fondamentali:

- ◆ INIZIAZIONE: generata da un accumulo di calcio cui consegue la attivazione di fosfatasi calcio dipendenti della membrana cellulare, questa può avvenire:
 1. a livello intracellulare sulle membrane dei mitocondri.
 2. a livello extracellulare su vescicole di circa 200nm di diametro derivate dalla lisi cellulare.
- ◆ PROMOZIONE che dipende da tre fattori fondamentali:
 1. concentrazioni di calcio.
 2. concentrazioni di fosfato.
 3. presenza di collagene.questi tre fattori SONO FONDAMENTALI per la evoluzione del processo di calcificazione: se mancano calcio e fosforo, il processo chiaramente non si innesca.

Con il tempo gli aggregati di cristalli sostituiscono il parenchima e risultano particolarmente visibili alla osservazione tramite raggi X. Fanno eccezione in alcuni casi le calcificazioni valvolari generalmente difficilmente visibili sulle lastre.

➤ CALCIFICAZIONE METASTATICA PURA dovuta unicamente AD UN INCREMENTO DELLA CALCEMIA¹, una ipercalcemia si verifica fondamentalmente in caso di:

- ◆ IMMOBILIZZAZIONE: un paziente che sta a letto per lungo tempo va incontro ad una DEMINERALIZZAZIONE OSSEA FISIOLÓGICA che provoca, di conseguenza, un incremento della mobilitazione del calcio.
- ◆ IPERPARATIROIDISMO caratterizzato da una iperproduzione di ormone PARATIROIDEO, ipercalcemizzante.
- ◆ INTOSSICAZIONE DA VITAMINA D che stimola il riassorbimento di calcio intestinale e ne incrementa il riassorbimento renale. Generalmente la durata di questa intossicazione è limitata nel tempo.
- ◆ IDIOPATICA, prima cioè di causa esterna, presente fin dall'infanzia.
- ◆ IPERTIROIDISMO.
- ◆ IPOSURRENALISMO cioè morbo di ADDISON.
- ◆ TUMORI OSSEI a causa dei quali si ha soprattutto una forte demineralizzazione della regione ossea colpita, molto pericolose sono le LEUCEMIE E I MIELOMI.

MORFOLOGICAMENTE la calcificazione metastatica:

- ◆ origina dall'interstizio in assenza di fenomeni necrotici; nello specifico:

¹ Un incremento della calcemia provoca una STIMOLAZIONE ANCHE DEI PROCESSI DI CALCIFICAZIONE DISTROFICA.

1. in vasi sanguigni di qualsiasi sede del nostro organismo si assiste alla calcificazione di regioni della TONACA MUSCOLARE CHE NON PROVOCANO DELLE OSTRUZIONI, la parete muscolare diviene semplicemente rigida e questo assume un rilievo clinico minimo. Dal punto di vista pratico:
 1. È normale che l'esagono di Willis di una persona anziana si presenti calcificato, anche in questo caso comunque la rilevanza clinica è nulla.
 2. TRACHEA DI POLLO a livello delle arterie radiali: si tratta di piccole multiple calcificazioni che si instaurano lungo il decorso della arteria radiale, non hanno alcun significato patologico, si possono eseguire eventualmente degli esami livello dello stomaco.
2. nei reni: si osserva molto spesso una NEFROCALCINOSI caratterizzata da piccole e trascurabili calcificazioni locali.
3. nel polmone dove si manifesta con calcificazioni a stralci, differenti da quelle granulomatose tipiche della tubercolosi.
4. A livello dello stomaco.

LA PATOGENESI presenta iniziazione:

- ◆ intracellulare.
- ◆ extracellulare soprattutto in relazione a vescicole che si collocano in prossimità della membrana basale.

REVISIONE DELLA TERMINOLOGIA:

mentre fino a qualche anno fa si parla unicamente di APOPTOSI E NECROSI, ad oggi si riconoscono ben tre diversi tipi di necrosi intesa come MORTE CELLULARE:

- NECROSI APOPTOTICA o apoptosi.
- NECROSI ONCOTICA o necrosi classica.
- NECROSI AUTOFAGICA osservata in particolare a livello del sistema nervoso centrale, si tratta di una vera e propria autofagia che presenta dei meccanismi di innesco differenti rispetto ai due casi precedenti.

Ciascuno dei meccanismi sopra elencati presenta degli specifici markers:

- NECROSI APOPTOTICA che presenta 3 markers:
 - caspasi 3 attiva: si tratta di una caspasi, come accennato, effettrice, fa parte dei meccanismi degradativi. Se si riesce ad evidenziare la attivazione di tale caspasi in un campione cellulare, si può determinare con certezza che la cellula sta per andare incontro ad un processo apoptotico.
 - TUNEL: reazione che dimostra la frammentazione del nucleo. La frammentazione del materiale nucleare avviene ad opera di endonucleasi che degradano il materiale in questione in modo estremamente REGOLARE: si sono individuati dei punti di aggancio specifici per questi enzimi ed è possibile ad oggi, grazie a sonde fluorescenti, individuare. Viene considerato il marker maggiormente specifico.
 - chromatin ladder: nel momento in cui un tessuto intero sia andato incontro ad apoptosi e il campione venga studiato tramite cromatografia, si possono osservare le bande di distribuzione regolari.
- ONCOTICA; risulta facilmente identificabile anche in assenza di markers specifici, tuttavia ad oggi È POSSIBILE DIAGNOSTICARE IN MODO ESTREMAMENTE PRECOCE LA TENDENZA ALLA NECROSI DI UN TESSUTO OSSERVANDO LA PRESENZA O ASSENZA DEL FATTORE 9 DEL COMPLEMENTO NEL CITOPLASMA.

- **AUTOFAGICA:** il marker specifico in questo caso è la **UBIQUITINA**, proteina che normalmente stimola la degradazione mediante proteosoma di molecole proteiche non più utili o danneggiate.

LA FLOGOSI

I termini **INFIAMMAZIONE** E **FLOGOSI** indicano la **REAZIONE DI UN TESSUTO VIVENTE VASCOLARIZZATO AD UN DANNO LOCALE**.

Le cause possibili per un evento di questo tipo sono le più diverse:

- agenti fisici.
- agenti chimici.
- infezioni batteriche.
- infezioni virali.
- necrosi tissutale.

dal punto di vista pratico la **FLOGOSI È FONDAMENTALE**: in assenza di flogosi, che coincide in una infezione batterica con la risposta aspecifica, il nostro organismo non può difendersi.

- in mancanza di granulociti, principali attori della risposta infiammatoria immediata, la morte per infezione è quasi sistematica: il sistema immunitario specifico può provare a supplire, ma si attiva sempre e comunque troppo tardi.
- Anche la mancanza della risposta immunitaria specifica **PORTA AD UN INCREMENTO DELLA GRAVITÀ DELLE PATOLOGIE DA INFEZIONE**: inizialmente l'infezione viene rallentata dalla attività granulocitica e aspecifica in generale fino ad instaurare una situazione di equilibrio; a distanza **DI POCO TEMPO**, tuttavia, in assenza di una risposta specifica, **LA PROLIFERAZIONE BATTERICA PRENDE IL SOPRAVVVENTO** e porta alla morte molto spesso dell'ospite.

DIVERSI TIPI DI FLOGOSI:

la flogosi può essere suddivisa in due grandi categorie:

- **FLOGOSI ACUTA O ANGIOFLOGOSI** che si realizza in un periodo delimitato e relativamente breve. Alcuni tipi di angioflogosi, tuttavia, possono avere una durata molto prolungata nel tempo, anche anni, come avviene nella **OSTEOMIELE**, infezione delle strutture ossee e midollari associate. Questo tipo di flogosi:
 - **PRESENTA FENOMENI ESSUDATIVI** legati ad alterazioni delle strutture endoteliali, si formano generalmente degli **ESSUDATI**.
 - Si caratterizza per la **INFILTRAZIONE** di **POLIMORFONUCLEATI** neutrofili per la maggior parte.
 - **È SEMPRE UGUALE** a prescindere da quale sia la causa.
- **FLOGOSI CRONICA O ISTOFLOGOSI** che si mantiene generalmente costante nel tempo, un tipico esempio è il controllo del focolaio infiammatorio della tubercolosi. Dal punto di vista sintomatologico:
 - **PRESENTA SCARSISIME ESSUDAZIONI** eventualmente nella fase iniziale.
 - **LE CELLULE COINVOLTE** sono fondamentalmente:
 - macrofagi: sicuramente si tratta dei fattori cellulari maggiormente coinvolti, questo è dovuto al fatto che:
 - hanno la capacità di produrre una serie di mediatori molto importanti di attivazione linfocitaria e non solo.
 - Hanno una vita media extratissutale abbastanza lunga, più lunga di quella dei neutrofili.
 - linfociti.
 - fibroblasti: la **INFILTRAZIONE CONNETTIVALE** nella flogosi cronica **È SEMPRE PRESENTE** e contribuisce alla formazione di materiale cicatriziale

molto spesso.

- LA MORFOLOGIA VARIA IN RELAZIONE ALL'AGENTE CAUSALE: le caratteristiche istologiche in particolare possono essere associate a diversi tipi di agenti patogeni.

LA FLOGOSI ACUTA:

come accennato in precedenza le cause sono differenti tra loro, in ogni caso possiamo dire che la flogosi acuta:

- inizia con una ALTERAZIONE DELLE COMPONENTI:
 - PLASMATICHE.
 - CELLULARI.Le modificazioni ematiche avvengono in parallelo.
- FORMAZIONE DI MEDIATORI CHIMICI.
- ALTERAZIONI:
 - EMODINAMICHE che si caratterizzano per un AUMENTO DEL FLUSSO.
 - DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE con formazione di un ESSUDATO.
 - MIGRAZIONE DI GRANULOCITI NEUTROFILI.
- Si caratterizza inoltre per la presenza delle caratteristiche manifestazioni superficiali:
 - RUBOR rossore.
 - TUMOR gonfiore.
 - CALOR calore.
 - DOLOR dolore.
 - FUNCTIO LESA disfunzione, non sempre presente chiaramente.

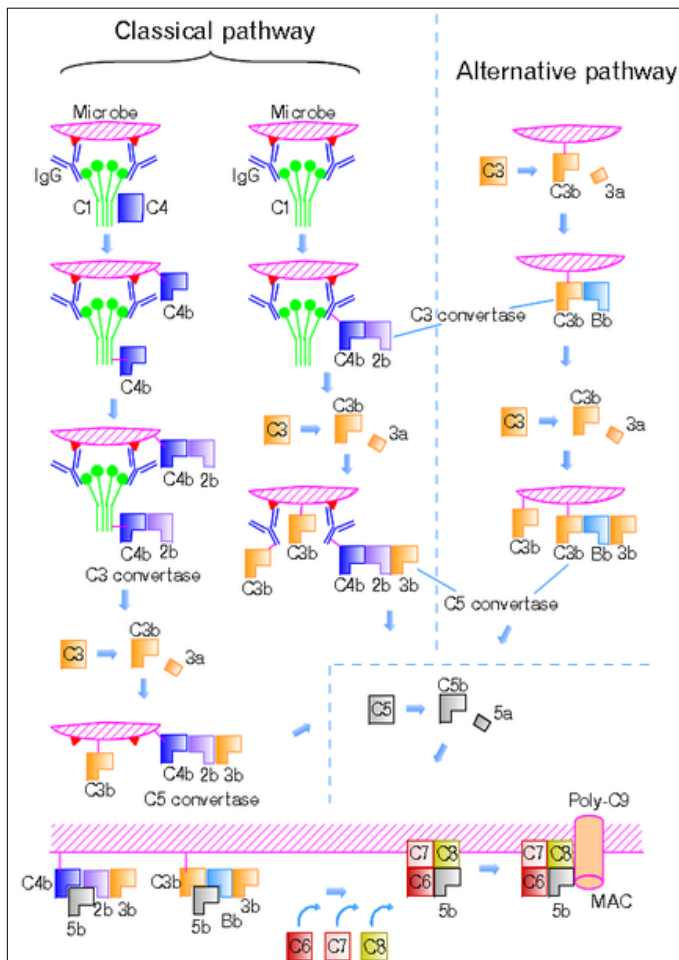
ATTIVAZIONE DELLE COMPONENTI PLASMATICHE:

le modificazioni delle componenti plasmatiche sono relative fondamentalmente alla attività di SISTEMI DI PROTEASI PLASMATICI QUALI:

- SISTEMA DEL COMPLEMENTO.
- SISTEMA DELLA COAGULAZIONE E FIBRINOLISI.
- SISTEMA DELLE KININE.

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO:

si tratta di un meccanismo che può essere innescato tramite tre distinte vie, una delle quali attiva unicamente in forma permissiva come noto, possiamo schematizzare i meccanismi



IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO può essere innescato in tre modi distinti:

CLASSICA innescata come emerge dall'immagine dalla associazione di IgG con la membrana dell'agente esogeno.

ALTERNATIVA innescata unicamente in caso di permissività, cioè in situazioni in cui una iperattivazione del complemento non possa innescare processi dannosi.

LETTINICA che si innescava invece per il DIRETTO CONTATTO CON GLUCIDI PRESENTI SULLA SUPERFICIE BATTERICA.

Le strutture proteiche coinvolte, eccetto quelle associate all'innescamento diretto della via, sono IDENTICHE e portano alla formazione definitiva di un FORO SULLA MEMBRANA DELL'AGENTE ESOGENO mediato dal complesso C5b6789.

La via lettinica, innescata da un complesso differente dal complesso C1 e formato da una proteina detta MBL (mannose binding lectin) e due proteine MASP, ha LA MEDESIMA FUNZIONE ATTIVATORIA DEL COMPLESSO C1, attiva cioè C4 e la cascata complementare.

immagine tratta da wikipedia

di attivazione ed azione del complemento in questo modo:

ALTERAZIONI DEI MECCANISMI DI CONTROLLO DEL COMPLEMENTO:

i meccanismi di controllo del complemento sono molto diversi tra loro e agiscono sia sul versante ematico che su quello cellulare; alterazioni di questi processi possono dare vita a patologie differenti quali:

- **ANGIOEDEMA EREDITARIO:** deficienza di C1 inattivatore, si tratta di una sindrome che porta alla formazione di edemi diffusi nel corpo del soggetto malato che possono avere effetti anche molto gravi. Per quanto riguarda questa patologia ricordiamo che:
 - si tratta di una deficienza associata al GENE REGOLATORE del C1 inattivatore: tale deficienza può essere supplita stimolando la trascrizione del gene C1 inattivatore tramite la somministrazione di ANDROGENI.
 - La eziopatologia di questo fenomeno è legata al fatto che IL C1 inibitore HA ANCHE LA FUNZIONE DI INIBIRE LA ATTIVITÀ DI SERIN PROTEASI ASSOCIATE ALLA VIA DELLE CHININE che in sua assenza risultano IPERATTIVE.
- **ANEMIA PAROSSISTICA NOTTURNA:** deficienza di DAF decay accelerating

factor, si tratta di un fattore che accelera il decadimento delle forme complementari, inibendo C3 e C5 convertasi; pazienti affetti da tale patologia presentano alla mattina urine rossastre e risultano anemizzati. Il processo patogenico sarebbe il seguente:

- durante la notte si verifica una relativa ischemia in estrema periferia.
- Questa ischemia provoca un incremento della acidità locale che attiva il complemento fino alla emolisi del globulo rosso.
- GLOMERULONEFRITE per deficienza del fattore H.

EFFETTO PROINFIAMMATORIO DEGLI ELEMENTI DEL COMPLEMENTO:

gli elementi del complemento possono avere una importantissima funzione PROINFIAMMATORIA E OPSONIZZANTE, nello specifico possiamo dire che:

- C3b è una importantissima OPSONINA, consente la fagocitosi di diversi batteri.
- C3a, C5a hanno potere vasodilatativo molto forte, sono detti anafilotossine.
- C5b9 è fondamentale nella risposta immunitaria alle NEISSERIE meningitidis e gonorrèe: la mancanza di questi fattori rende maggiormente suscettibili principalmente alla meningite da neisseria anche in fasce d'età normalmente non esposte. È importante ricordare tuttavia che generalmente questi pazienti superano la meningite infettiva SENZA CONSEGUENZA E IN MANIERA RELATIVAMENTE POCO DRAMMATICA: il grosso della sintomatologia È LEGATO ALLA ATTIVITÀ PROFLOGISTICA DEL COMPLEMENTO che provoca danni molto consistenti.

Le funzioni opsonizzanti e proinfiammatorie del complemento sono mediate tra tre recettori fondamentali il cui effetto è riassunto nella tabella.

RECETTORE	LIGANDO	ATTIVITÀ	DISTRIBUZIONE CELLULARE
CR1	C3b C4b	blocca la formazione del complesso C3 convertasi lega immunocomplessi alle cellule	eritrociti neutrofili monociti macrofagi eosinofili cellule dendritiche follicolari cellule B cellule T
CR2	C3d C3dg iC3b	contibuisce alla corecezione del BCR lega il virus di epsetin barr	cellule B cellule follicolari alcune cellule T
CR3	iC3b	lega molecole di adesione dei neutrofili stimola il passaggio attraverso l'endotelio stimola la fagocitosi	monociti macrofagi neutrofili NK alcune cellule T

IL SISTEMA DELLE KININE:

si tratta di un sistema fondamentale per il meccanismo di incremento della permeabilità vascolare, nello specifico il meccanismo funziona in questo modo:

- il FATTORE XII della coagulazione si attiva a fattore XIIa.
- IL FATTORE XII, nella sua attivazione, costituisce due frammenti:
 - FATTORE XII ATTIVATO che è coinvolto nei meccanismi della coagulazione.
 - FATTORE XII FRAGMENT o F.

il fattore XII attivato attiva due vie differenti come noto:

- la attivazione della PRECALLICREINA A CALLICREINA come fattore XII fragment.
 - la CALLICREINA attiva l'HIGH MOLECULAR WEIGHT KININOGEN o HMWK a BRADICHININA.
- La attivazione del PLASMINOGENO A PLASMINA sia come fattore XII fragment che come fattore XII attivato.
 - la PLASMINA attiva l'HIGH MOLCOLAR WEIGHT KININOGEN o HMWK a BRADICHININA.

AZIONE DEL C1 INIBITORE:

il deficit di C1inh caratteristico dell'angioedema ereditario è legato al fatto che questo fattore ha anche una azione limitante rispetto ai meccanismi di attivazione del plasminogeno a plasmina, una sua mancanza di conseguenza iperattiva la produzione di bradichinina. Un paziente affetto da angioedema ereditario quindi presenta:

- elevati livelli di plasmina
- elevati livelli di bradichinina.

AZIONE DELLE CHININE:

la azione di questi fattori è molteplice, nello specifico ricordiamo:

- CALLICREINA ha effetto relativa a:
 - attivazione e richiamo dei polimorfonucleati.
 - attivazione del FATTORE XII della coagulazione.
 - attivazione del plasminogeno.
- BRADICHININA che provoca:
 - vasodilatazione.
 - Incremento della permeabilità.
 - contrazione della muscolatura liscia.
 - Stimolazione della percezione del dolore.

Inoltre ricordiamo che:

- LA CALLICREINA INDUCE UN LOOP DI AUTOINDUZIONE, infatti attiva:
 - la PLASMINA che stimola i processo coagulativi e quindi la produzione di fattore XII attivato e fragment.
 - La TRIPSINA che attiva il fattore XII della coagulazione.
- IL CONTATTO CON STRUTTURE ESOGENE come sappiamo, attiva il fattore XII DELLA COAGULAZIONE; fattori di induzione sono:
 - collagene.
 - membrana basale.
 - cristalli di urati come avviene caratteristicamente nella GOTTA.
 - LPS lipopolisaccaride.

RECETTORI PER LE CHININE:

esistono due tipi di recettori per le chinine:

- recettori COSTITUTIVI che sono espressi sempre e presentano fenomeni di desensibilizzazione.
- Recettori B1 INDUCIBILI, la loro esposizione è indotta dalla azione della IL1: questo recettore NON PUÒ ESSERE DESENSIBILIZZATO e viene espresso fintanto che la stimolazione continua.

Appare evidente quindi come vi sia un collegamento molto stretto tra vie metaboliche differenti quali:

- la via delle chinine.

- Il sistema del complemento.
- Il sistema della coagulazione.

IL D DIMERO, prodotto dalla plasmina, è un fattore PROFLOGISTICO
NEUOTRASMETTITORI E FATTORI NUROUMORALI COINVOLTI NELLA
PERCEZIONE DEL DOLORE E NELLA INFIAMMAZIONE:

normalmente a seguito di una lesione, si innescano dei meccanismi periferici di rilascio DELLA SOSTANZA P, questa sostanza P è uno dei probabili attivatori delle MASTOCELLULE: LE MASTOCELLULE HANNO UN RUOLO FONDAMENTALE NEL CONTROLLO DEI MECCANISMI FLOGISTICI.

Oltre alle proteasi plasmatiche quindi, possono contribuire in modo molto importante anche fattori di natura NERVOSA nella induzione della infiammazione.

ATTIVAZIONE DELLE COMPONENTI CELLULARI:

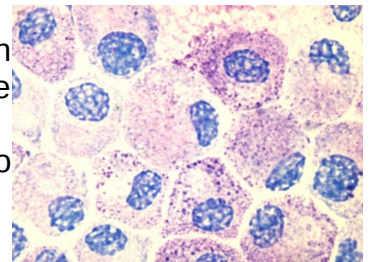
i fattori cellulari coinvolti nei meccanismi della flogosi sono molto diversi, nello specifico ricordiamo:

- POLIMORFONUCLEATI, soprattutto NEUTROFILI.
- MONOCITI MACROFAGI coinvolti nei meccanismi di controllo.
- EOSINOFILI.
- LINFOCITI soprattutto i linfociti ancora non specializzati.
- PIASTRINE.
- CELLULE ENDOTELIALI che rappresentano un nodo fondamentale di CONTROLLO DEL PROCESSO FLOGISTICO e svolgono numerosissime attività.
- MASTOCELLULE direttori fondamentali dei processi di flogosi.
- FIBROBLASTI mediatori finali dei processi di guarigione generalmente grazie alla cicatrizzazione.

MASTOCELLULE E BASOFILI:

qualsiasi meccanismo di danno proveniente dall'esterno è in grado di attivare le MASTOCELLULE, si tratta di cellule sensibilissime. Tra di diversi stimoli coinvolti possiamo ricordare:

- agenti fisici quali TRAUMI e STIMOLI TERMICI a seguito dei quali si osservano:
 - INDUZIONE DEL ROSSORE.
 - STIMOLI RESPIRATORI: oltre alla attivazione diretta delle mastocellule contribuisce eventualmente anche un arco riflesso nervoso che stimola la attivazione delle mastocellule stesse; NON SI TRATTA in questo caso DI UN FENOMENO ALLERGICO ed è sufficiente il passaggio da caldo a freddo per GENERARE LA DEGRANULAZIONE e quindi UNA RINORREA. Negli individui atopici stimoli minimi sono sufficienti a garantire una attivazione fisica delle mastocellule:
 - il passaggio da caldo a freddo.
 - L'affaticamento e le condizioni di stress respiratorio lieve.
 - Il semplice riscaldamento dell'aria che penetra nelle vie respiratorie è sufficiente.
 - L'umidità contribuisce in maniera significativa al fenomeno.
- fattori proteici tra cui C3a e C5a.
- IL1 prodotta soprattutto dai macrofagi ma non solo.
- proteine cationiche secrete nei granuli azzurrofilari di polimorfonucleati, macrofagi e piastrine.
- NEUROPEPTIDI quali:



- sostanza P.
- VIP vasoactive intestinal peptide.
- NKA neurokinina A.
- NT neurotensina.
- SOMATOSTATINA
- CGRP calcitonin gene related peptide.

Questi peptidi sono alla base dei meccanismi di arrossamento.

- IgE caratteristiche della reazione allergica e antiparassitaria.

FUNZIONE DELLE MASTOCELLULE:

la funzione di queste cellule è quella di indurre fondamentalmente un processo di INFIAMMAZIONE producendo:

- sostanze vasoattive: istamina, serotonina, trombossani, PAF, leucotrieni.
- Stimolazione della contrazione di cellule muscolari lisce dei bronchi come avviene tipicamente nel PLASMA.
- Stimolazione alla migrazione eosinofila quali:
 - istamina.
 - Serotonina.
 - Leucotrieni.
 - ECF-A.
- stimolazione alla migrazione leucocitaria soprattutto grazie alla azione di LEUCOTRIENI:
 - LTB₄.
 - LTC₄.
 - LTD₄.

GLI EOSINOFILI:

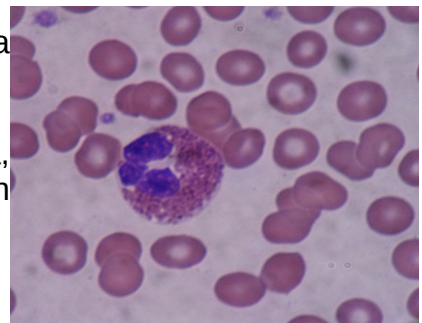
si tratta di un altro mediatore fondamentale della infiammazione, nello specifico la loro attività è stimolata da:

- immunocomplessi.
- prodotti delle mastocellule, soprattutto istamina, serotonina leucotrieni ed ECF-A, come accennato in precedenza.
- prodotti dei linfociti, in particolare la IL5.

FUNZIONE DEGLI EOSINOFILI:

queste cellule hanno una capacità proflogistica molto più consistente rispetto a quella delle mastocellule e la loro funzione è quella di aggredire bersagli di grosse dimensioni quali PARASSITI. Queste cellule possono eseguire processi di:

- FAGOCITOSI ED ESOCITOSI nei confronti di ELMINTI E PROTOZOI; le molecole coinvolte sono fondamentalmente:
 - EOSINOFILO PEROSSIDASI: perossidasi molto più potente della perossidasi neutrofila, ha un potere ossidante molto significativo.
 - PROTEINA BASICA MAGGIORE.
 - PROTEINA CATIONICA MAGGIORE.
 - PAF platelet activating factor.
- DETOSSIFICAZIONE, queste cellule proteggono l'organismo attraverso l'azione di:
 - EOSINOFILO PEROSSIDASI
 - ARIL SULFATASI: questa molecola inibisce la attività dei leucotrieni, mediatori potentissimi soprattutto per quanto riguarda le infiammazioni polmonari.



- ISTAMINASI che degrada la istamina:
sembra che la attività di questi enzimi possa essere coinvolta nei meccanismi di controllo della ipersensibilità di primo tipo: la crescita della popolazione eosinofila avrebbe quindi un significato, almeno in parte, positivo.

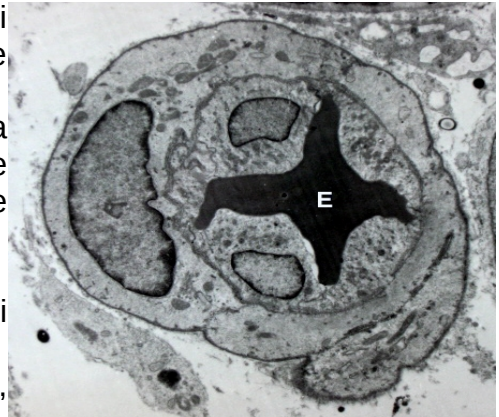
UNA IPEREOSINOFILIA indica generalmente:

- PARASSITOSI.
- ATOPIA: il significato di questa ipereosinofilia è quello di difendere l'organismo dalla istamina rilasciata dalle mastocellule. Questo aspetto è ad oggi ancora in discussione.

CELLULE ENDOTELIALI:

la cellula endoteliale ha un ruolo fondamentale nei processi della infiammazione, la funzione di queste cellule è molto varia:

- produzione di NO° e PROSTACICLINE: si tratta di mediatori di vasodilatazione che accompagnano il RUBOR caratteristico di queste reazione.
- Incremento della permeabilità.
- Produzione ed esposizione molecole essenziali per la adesione leucocitaria.
- Esposizione di MHC II: caratteristico delle APC, si tratta di un mediatore fondamentale per IL RECLUTAMENTO DEL LINFOCITA CHE SPECIFICAMENTE RICONOSCE L'ANTIGENE CHE HA INDOTTO LA PRODUZIONE DI QUEL MHC II. Questo fenomeno consente una migrazione precisissima delle cellule linfocitarie coinvolte nei processi infiammatori.
- Produzione di IL1 e IL6 che danno un effetto flogistico generalizzato molto significativo, soprattutto essenziale è la IL1.
- Espressione di TISSUE FACTOR che PRESENTA funzione coagulante fondamentale, sono inoltre prodotte dall'endotelio altre molecole a potere coagulativo quali PAF, PAI e wWF.
- Produzione di fattori di crescita per I FIBROBLASTI tra cui EDFGF endothelial derived fibroblast growth factor: questo fattore viene tipicamente prodotto nella placca aterosclerotica e contribuisce alla formazione della sua capsula.
- NEOFORMAZIONE DI VASI sia a livello INFIAMMATORIO che TUMORALE, in particolare VEGF ma non solo.



ALTERAZIONI EMODINAMICHE DELLA FLOGOSI ACUTA:

in ordine di tempo generalmente i fenomeni si susseguono in questo ordine:

- VASOCOSTRIZIONE ARTERIOLARE, si tratta di una fase incostante, non è sempre presente; i mediatori coinvolti sono fondamentalmente:
 - calcio
 - serotonina.
 - Trombossani.
 - endoperossidi ciclici.
 - Leucotrieni.La fase in questione, quando presente, è molto rapida.
- VASODILATAZIONE DELLE ARTERIOLE CAPILLARI, da tipicamente i fenomeni di RUBOR E CALOR. I mediatori coinvolti sono fondamentalmente:

- ossido nitrico.
- Prostaciclina.
- EDHF endothelial derived hyperoplarizing factor.

sono prodotti da cellule ENDOTELIALI stimulate dalla ISTAMINA rilasciata dalle mastocellule.

- STASI: il sangue risulta in questa fase relativamente fermo. aumentano in concomitanza:
 - dilatazione vasale.
 - Permeabilità.

In dipendenza della INTENSITÀ DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA, il processo PUÒ ASSUMERE CARATTERI DIFFERENTI e diventare anche MOLTO GRAVE.

L'AUMENTO DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE:

l'aumento della permeabilità vascolare può essere legato a tre processi distinti:

- CONTRAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI mediata da diversi fattori vasoattivi tra cui istamina, serotonina, prostaglandine e molti altri. Si tratta di un meccanismo abbastanza rapido, si innesca:
 - normalmente circa in 15-30 minuti dall'arrivo dello stimolo.
 - In caso di stimoli di tipo blando comincia con un ritardo anche di 2-12 ore, soprattutto se lo stimolo è di tipo radiante come per esempio raggi x o radiazioni ultraviolette.
- DANNEGGIAMENTO ENDOTELIALE DIRETTO come avviene per esempio nelle ustioni; in questi casi le modalità di danneggiamento sono dupplici:
 - da un lato il danno è diretto alla struttura endoteliale e spesso è di natura fisica.
 - Dall'altro l'adesione neutrofila alla struttura endoteliale incrementa il livello di danneggiamento.

A volte la causa di questo tipo di problema possono essere tossine dirette contro l'endotelio stesso. In questi casi:

- lo stravaso inizia immediatamente.
- La riparazione richiede del tempo.
- INCREMENTO DELLA TRANSCITOSI: questo fenomeno, meno significativo, si verifica a seguito della esposizione dell'endotelio a fattori come il VEGF.

EFFETTO DELLA INFIAMMAZIONE SUL MICROCIRCOLO:

come noto un microcircolo è formato da una ARTERIOLA una VENULA e una serie di CAPILLARI, ricordiamo che in associazione al microcircolo troviamo sempre e comunque:

- UNO SHUNT ARTEROVENOSO CHE CONSENTE DI BYPASSARE IL SISTEMA CAPILLARE in caso di necessità.
- è sempre presente un CAPILLARE PREFERENZIALE.
- una serie di cellule MUSCOLARI LISCE A FUNZIONE SFINTERICA SI COLLOCANO LUNGO TUTTO L'ALBERO VASALE.
- Vengono definiti CAPILLARI VERI SOLO QUELLI A VALLE DELLE STRUTTURE MUSCOLARI.

I meccanismi SFINTERICI DELLE STRUTTURE VASCOLARI A MONTE E A VALLE DEL MICROCIRCOLO SONO QUINDI FONDAMENTALI e di fatto contribuiscono in modo molto importante ai fenomeni infiammatori

SINDROMI CORRELATE AL DANNO VASCOLARE INFIAMMATORIO:

spesso la risposta del microcircolo ad uno stimolo fisico può portare alla attivazione di processi infiammatori prolungati che si traducono in un vasospasmo persistente.

LA SINDROME DI REYNAULD:

si tratta di una sindrome caratterizzata da una vasocostrizione molto forte a livello periferico fino alla formazione di VASOSPASMI MOLTO PERICOLOSI ed eventualmente:

- impallidimento.
- danno vascolare.
- necrosi.
- formazione di escare.

Nei casi meno gravi dopo l'impallidimento una vasodilatazione reattiva riequilibra le funzioni nutritive e impedisce la formazione di danni di natura ischemica.

COSTA CERVICALE:

si tratta di una deformazione per cui si ha lo spostamento di una costa a livello della vertebra cervicale C7 la cui presenza stimola meccanicamente la arteria brachiale e quindi provoca un vasospasmo, interessa molto più spesso:

- donne.
- persone che lavorano martelli pneumatici.

PROCESSO PATOGENICO:

individui affetti da questo tipo di patologia soffrono di sindromi dolorifiche gravi di natura FONDAMENTALMENTE INFIAMMATORIA, il processo è il seguente:

- si forma una ischemia prolungata.
- Al fenomeno ischemico consegue l'innescò di processi flogistici che stimolano il vasospasmo.
- La presenza di fattori di natura INFIAMMATORIA rende il microcircolo INSENSIBILE AI NORMALI VASODILATATORI E ANTISPASTICI.

LA TERAPIA IN QUESTO CASO DEVE ESSERE DI TIPO ANTINFIAMMATORIO: inibendo la sintesi di fattori vasospastici infiammatori, il circolo riacquisisce la sua sensibilità a fattori dilatativi e riprende la sua funzione.

EFFETTO DELLA INFIAMMAZIONE SULLA ATTIVITÀ LINFATICA:

la attività linfatica risulta in caso di stimoli di tipo infiammatorio INCREMENTATA: i vasi linfatici drenano in modo maggiormente significativo il materiale presente nell'interstizio limitando almeno parzialmente l'accumulo infiammatorio di liquido. Se l'infiammazione si propaga lungo il vaso linfatico e quindi verso i linfonodi si parla di:

- LINFANGITE nel momento in cui interessa la parete del vaso.
- LINFADENITE nel momento in cui interessa le strutture linfonodali.

EVOLUZIONE DELLA RISPOSTA FLOGISTICA:

la risposta cellulare nella infiammazione acuta normale consta di due fasi fondamentalmente:

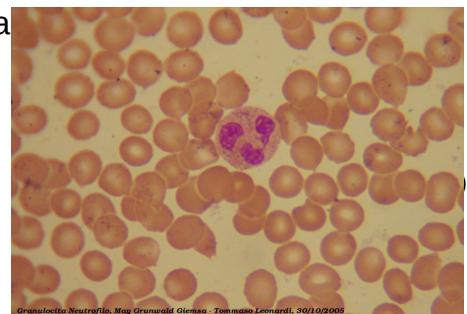
- UNA PRIMA FASE caratterizzata dalla presenza prevalentemente di GRANULOCITI NEUTROFILI: queste cellule predominano tra le 6 e le 24 ore dall'inizio della infezione.
- UNA SECONDA FASE caratterizzata dalla presenza di MONOCITI MACROFAGI, queste cellule diffondono nell'interstizio nelle 24-48 ore successive all'innescò del processo.

Il motivo per cui la prima fase della infiammazione è mediata da granulociti neutrofili è probabilmente legato alla loro enorme concentrazione circolante, questi leucociti compongono infatti circa il 70% della popolazione leucocitaria circolante, infezioni di diversa natura possono poi dare vita a reazioni differenti, per esempio:

- infezioni da pseudomonas tendono a richiamare grandi quantità di neutrofili.
- Nelle infezioni virali predominano spesso i linfociti T.

in ogni caso nelle infiammazioni di tipo CRONICO a predominare sono i MONOCITI MACROFAGI.

I GRANULOCITI:



Granulociti Neutrofili, May Grunwald Giemsa - Tommaso Leonardi, 30/10/2008

la riduzione della velocità del flusso ematico a seguito dei processi di tipo infiammatorio avrebbe la funzione di **RENDERE POSSIBILE LA ADESIONE TRA LA PARETE DEL VASO E LE STRUTTURE LEUCOCITARIE**: I globuli rossi, a seguito del rallentamento del flusso, tendono a compattarsi e a sospingere alla periferia i leucociti di maggiore dimensione che si dispongono marginalmente nella struttura del vaso in un fenomeno detto **MARGINATION**.

La migrazione dei leucociti attraverso la parete si divide canonicamente in tre diverse fasi:

- **ROTOLAMENTO O ROLLING** lungo la parete endoteliale: questo processo risulta giustificato dal fatto che la parete endoteliale risulta stimolata alla adesione con il leucocito grazie allo stimolo infiammatorio proveniente dalle regioni esterne al vaso quali:
 - prodotti batterici.
 - Interleuchine infiammatorie.
 - Prostaglandine.

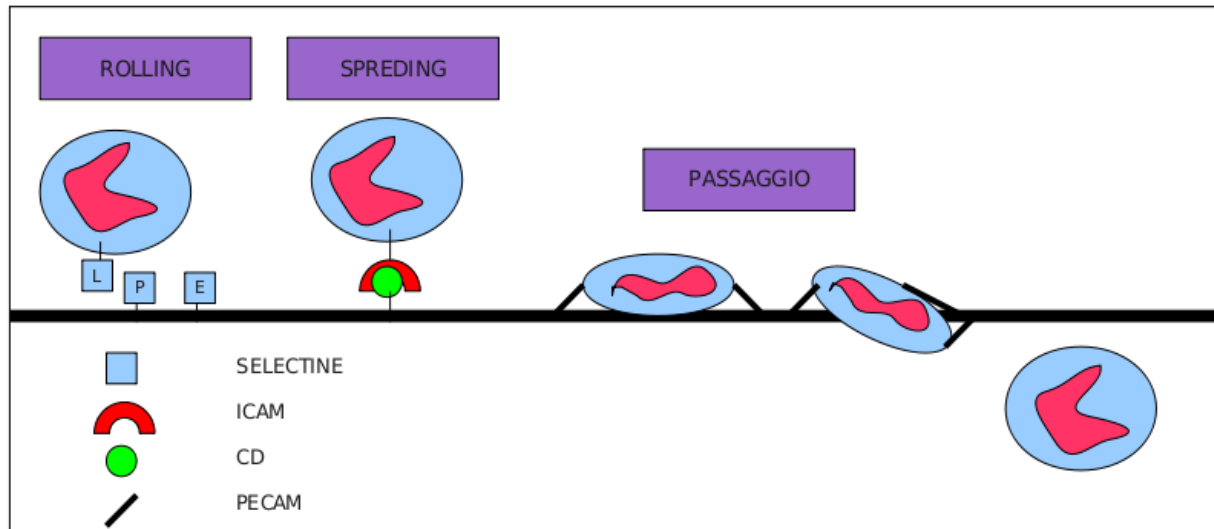
Per quanto riguarda questa fase dipende fundamentalmente da due molecole:

- **SELECTINA** endoteliale o **E-SELECTINA** espressa dall'endotelio.
- **sLe^x** o **SIALIL LEWIS X**: molecola glucidica esposta dal leucocito.

La interazione tra le due molecole media una relazione di media forza, non sufficiente a bloccare il leucocito ma a rallentarlo.

- **ADESIONE STABILE O SPREADING** legata alle modificazioni strutturali dell'endotelio. Nello specifico si assiste a:
 - **ATTIVAZIONE DEL LEUCOCITO** in fase di **ROLLING** da parte di molecole quali:
 - **PAF**.
 - **IL-8** per i granulociti neutrofili soprattutto.si tratta di due mediatori infiammatori fondamentali **PRODOTTI E SECRETI DALLA CELLULA ENDOTELIALE STESSA**. Il leucocito attivato esprime quindi il dimero **CD11bCD18**.
 - Esposizione di **ICAM-1** da parte dell'endotelio.
- **ATTRAVERSAMENTO DELL'ENDOTELIO O DIAPEDESÌ**: questa fase è mediata da molecole di tipo **PECAM** (platelet endothelial cell adhesion molecule) che **MEDIANO RAPPORTI MOLTO STRETTI TRA ENDOTELIO E LEUCOCITO**. Le molecole **PECAM** sono molecole di adesione interendoteliale normalmente presenti, queste molecole presentano una capacità di isolamento estremamente elevata: se l'infiammazione non altera la barriera endoteliale in modo diretto, il contatto tra le due cellule è tanto stretto che passa solo la cellula endoteliale.

Una volta extravasato, chiaramente, il **LEUCOCITO RAGGIUNGE IL FOCOLAIO INFIAMMATO**RIO.



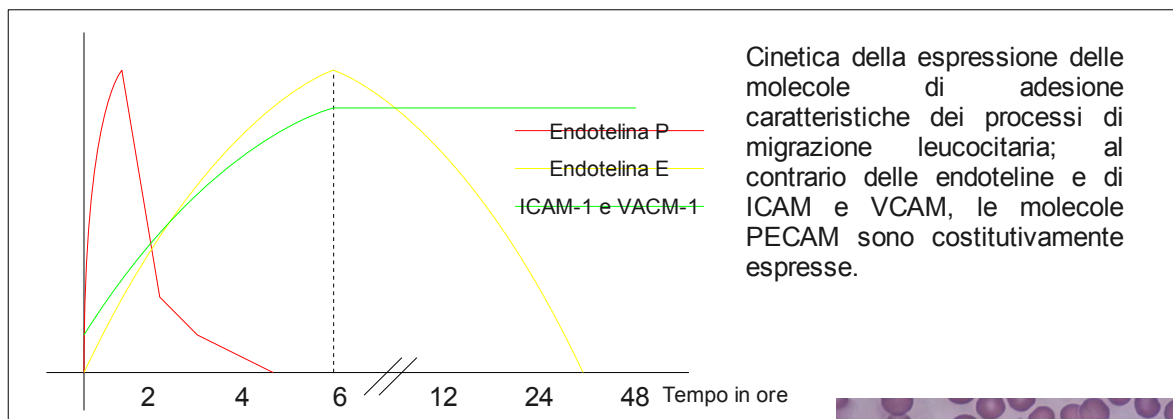
LE FASI DEL RECLUTAMENTO:

a seguito dell'innesco dei processi di infiammazione in termini di tempo si assiste alla esposizione di fattori molto differenti, nello specifico:

- FUGACE E RAPIDA PRODUZIONE DI P SELECTINA che:
 - sale subito in termini di concentrazione sulla membrana.
 - dopo 5-10 minuti presenta una concentrazione superficiale estremamente elevata.
 - scende molto rapidamente in concentrazione e dopo circa 2 ore è praticamente assente.

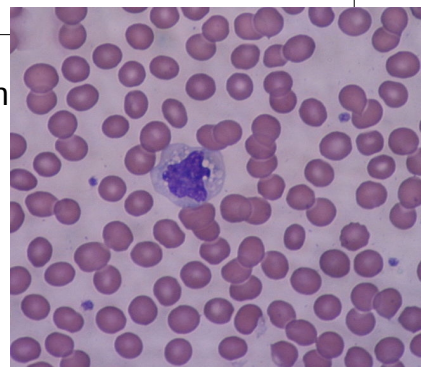
La rapida esposizione di questi fattori è legata anche al fatto che sono contenuti nei granuli di Weill Palade, presenti nella cellula ancor prima della attivazione.

- COMINCIANO A SALIRE IN CONCENTRAZIONE LE E SELECTINE che:
 - salgono fino a raggiungere un picco in 4 ore.
 - dopo le 4 ore cominciano a discendere fino a scomparire a circa 12-24 ore dalla attivazione.
- SALGONO QUINDI LE MOLECOLE ICAM E VCAM:
 - l'incremento di queste molecole è lievemente più lento.
 - Queste molecole mantengono il loro picco di concentrazione per alcuni giorni.



I MONOCITI:

i monociti, oltre alle molecole sopra descritte, presentano un



ulteriore meccanismo di adesione all'endotelio composto di:

- VCAM esposto sulla cellula endoteliale.
- VLA-4 esposto sulla cellula leucocitaria.

queste molecole sono coinvolte nei processi di:

- ROLLING.
- SPREADING.

la presenza di questa ulteriore molecola consente un ALLUNGAMENTO DELLA CINETICA DI RECLUTAMENTO PER IL MONOCITO MACROFAGO: mentre il neutrofilo perde la possibilità con la scomparsa delle proprie molecole di adesione di aderire all'endotelio, il monocito mantiene per qualche giorno la possibilità di aderirvi e migrare attraverso di esso.

LAD LEUKOCYTE ADHESION DEFICIENCY:

si tratta di patologie associate ad una alterazione dei processi molecolari che sono alla base della migrazione leucocitaria, nello specifico ricordiamo LAD I e II.

LAD I:

caratterizzata da una DEFICIENZA DI CD11b/CD18, molecola fondamentale per la migrazione leucocitaria nel processo infiammatorio, disturbi legati alla mancanza di questa molecola di adesione sono associati a:

- ritardato distacco del cordone ombelicale: generalmente avviene rapidamente, nell'arco di qualche mezza giornata. In situazioni fisiologiche:
 - viene tagliato il cordone ombelicale.
 - la parte restante resta attaccata.
 - nell'arco di qualche tempo il cordone rimanente va incontro a necrosi.
 - la necrosi ne provoca il distacco.In questi bambini questo non avviene.
- infezioni ricorrenti dei tessuti molli di tipo NECROTICO-EMORRAGICO piuttosto che leucocitarie e purulente.
- stomatiti: soprattutto in associazione ai numerosissimi batteri presenti nel cavo orale, si tratta spesso di infiammazioni da clostridi.
- Polmoniti.
- alterazioni della guarigione di ferite: un rallentamento di questo processo avviene normalmente in questi pazienti.
- Leucocitosi neutrofila: i leucociti circolanti sono 6-8000 di cui circa il 70% neutrofili, i leucociti circolanti in questi individui arrivano anche a 20.000 per millimetro cubo, anche in assenza di processi infiammatori.

I bambini affetti da LAD I in forma omozigote vanno INCONTRO A MORTE NELL'ARCO DI QUALCHE ANNO in quanto non sono in grado di rispondere a stimolazioni infiammatorie extravasali. È importante ricordare tuttavia che in questi pazienti, in virtù della presenza di VCAM e DI VLA-4, I MONOCITI MACROFAGI sono in grado di attraversare la barriera endoteliale.

LAD II:

si tratta di una patologia ad eziologia simile, ma le molecole coinvolte in questo caso sono differenti: IN QUESTO CASO MANCA, per la deficienza di una fucosil transferasi, UNA MOLECOLA DI FUCOSIO SULLA SUPERFICIE DELLA GLICOPROTEINA SIALIL LEWIS X, risulta quindi inibito il processo di rolling. In ogni caso questi bambini:

- NON PRESENTANO PROBLEMI LEGATI ALLA RISPOSTA INFIAMMATORIA: questo suggerisce che il processo di rolling non sia tanto significativo e possa essere supplito dalla attività dei processi successivi.

- PRESENTANO ALTRI SINTOMI quali DEFICIENZE MENTALI.

LA ATTIVITÀ LINFOCITARIA:

i linfociti nel loro complesso possono essere classificati in due grandi categorie funzionali:

- NAIVE che esprimono LA L SELECTINA, UTILE ALLA MIGRAZIONE A LIVELLO DEI LINFONODI PERIFERICI, ha la funzione fondamentale di stimolare il processo di ricircolazione linfocitaria.
- MEMORIA utilizzano fondamentalmente la molecola detta VCAM nei loro processi di migrazione in quanto esprimono CLA-4. VCAM viene normalmente espressa:
 - a livello CUTANEO, distretto preferenzialmente PATTUGLIATO per ovvi motivi di esposizione.
 - nei TESSUTI INFIAMMATI dove sono reclutati in gran numero.

Questi linfociti inoltre si possono portare grazie alla attività della molecola MadCam-1 (mucosal adressin 1) A LIVELLO DI ACCUMULI DI TESSUTI LINFOIDI QUALI:

- placche di payer.
- linfonodi intestinali
- mucosa intestinale.

la molecola linfocitaria in questione è UNA INTEGRINA di tipo alfa4/beta7.

Si tratta di un processo ESTREMAMENTE PRECISO: è stato dimostrato che la migrazione leucocitaria è tanto precisa da poter interessare anche una sola singola ansa intestinale.

Cellule di tipo NAIVE e MEMORIA quindi presentano pattern di molecole di adesione differenti.

LE CHEMOCHINE:

si tratta di molecole che consentono, in virtù di un gradiente chimico prodotto localmente, di attirare leucociti nella sede della infiammazione; nello specifico ricordiamo che tali molecole:

- se prodotte dall'endotelio, si dispongono sulla superficie dell'endotelio: qualsiasi molecola prodotta dall'endotelio viene ESPOSTA SU POLISACCARIDI PRESENTI SULLA SUPERFICIE DELLO STESSO preformati appositamente per quest'uso. Questo metodo di esposizione consente un immediato riconoscimento delle molecole prodotte.
- Sono molto numerose, sono note circa 30 chemochine differenti, tra di esse ricordiamo sicuramente ricordiamo la IL8 fondamentale alla migrazione dei granulociti.
- Tali molecole sono classificabili sulla base della presenza di cisteine e loro disposizione rispetto alle altre molecole amminoacidiche; nello specifico ricordiamo citochine di tipo:
 - CXC chemochine chemotattiche per I GRANULOCITI.
 - CC chemochine coinvolte principalmente nei meccanismi di cattura DEI MONOCITI dal sangue.
 - CXXXC.

le cisteine presenti sulla struttura proteica formano dei ponti solfuro fondamentali a garantire la corretta conformazione della proteina attiva.

- sono prodotte PREVALEMENTE DEI MACROFAGI.
- anche le cellule tumorali presentano recettori per le chemochine: questo giustifica IL FATTO CHE ALCUNI TUMORI DANNO DELLE METASTASI PRECOCISSIME come per esempio MELANOMI, ancor prima che la deformazione del neo divenga evidente.

IL CONTATTO CON LA STRUTTURA BATTERICA:

il contatto con il batterio innesca, nella maggior parte dei casi, un processo flogistico mediato dai neutrofili e dai macrofagi. La reazione si divide fundamentalmente in tre fasi:

- **RICONOSCIMENTO E ADESIONE** mediato da opsonine tra cui ricordiamo:
 - IgG per cui il riconoscimento dell'antigene è estremamente specifico, si tratta di una opsonina ottimale, la migliore in assoluto. Presenta due recettori fondamentali per questa funzione: CD16 E CD32 sensibili unicamente alla molecola nella sua forma associata all'antigene,
 - C3b tramite il recettore per il complemento C3bR.
 - LPS BP che si associa a TLR4, toll like receptor fondamentale, e viene percepito dal CD14.
- **INGESTIONE**, i recettori che mediano questa fase sono di fatto i medesimi che mediano il meccanismo di adesione cellulare: in questa fase il fagocito tenta di fagocitare il batterio. Il meccanismo di fagocitosi avviene in maniera maggiormente attiva in presenza di **CITOCHINE** quali soprattutto il TNF alfa.
- **UCCISIONE DEL PATOGENO** per cui si innescano meccanismi **BATTERICIDI** di tipo:
 - **OSSIGENO DIPENDENTE** associati alla attività della NADPH OSSIDASI e della NOS ossido nitrico sintasi.

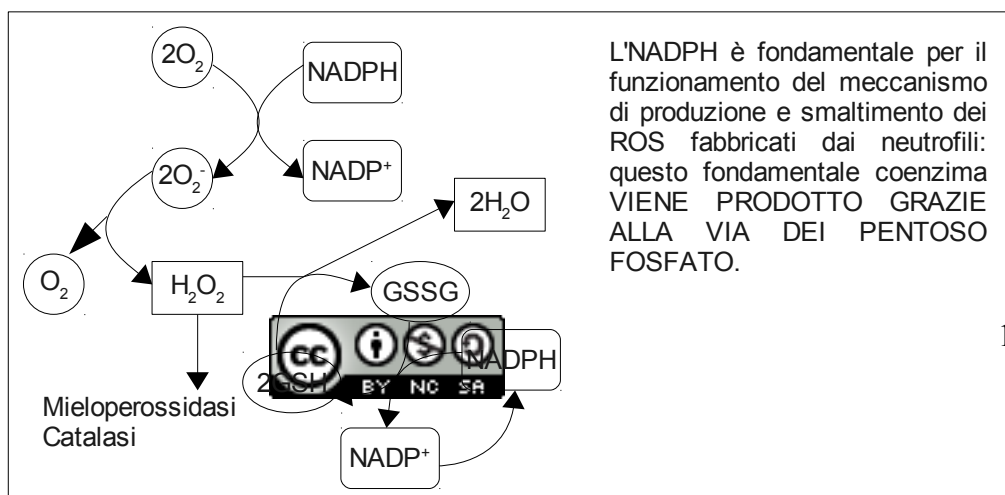
NADPH OSSIDASI:

il meccanismo battericida più importante del nostro organismo è rappresentato dalla NADPH OSSIDASI: questo enzima trasforma L'OSSIGENO IN ANIONE SUPEROSSIDO. L'anione superossido:

- viene catturato dalla superossido dismutasi che forma OSSIGENO E ACQUA OSSIGENATA.
- L'ACQUA OSSIGENATA può essere a questo punto DEGRADATA DA enzimi quali:
 - MIELOPEROSSIDASI: pazienti privi di questo tipo di molecola non hanno problemi molto consistenti perché probabilmente la eosinofiloperossidasi è tanto potente da poter supplire alla carenza.
 - CATALASI che produce ossigeno e acqua.
 - GLUTATIONE PEROSSIDASI che produce due molecole di acqua: si tratta di un meccanismo autodifensivo ad attivazione immediata. Il glutatione viene poi recuperato come di consueto: anche in questo caso viene consumata una molecola di NADPH grazie alla attività della GLUTATIONE REDUTTASI.

NEL FAGOLISOSOMA l'acqua ossigenata viene combinata con ALCUNI ALOGENI formando ipocloriti, ipobromiti e altri composti ALTAMENTE MICROBICIDICI.

FONDAMENTALE PER IL FUNZIONAMENTO DI QUESTO MECCANISMO MICROBICIDICO È L'NADPH in senso duplice come visto sia per produrre che

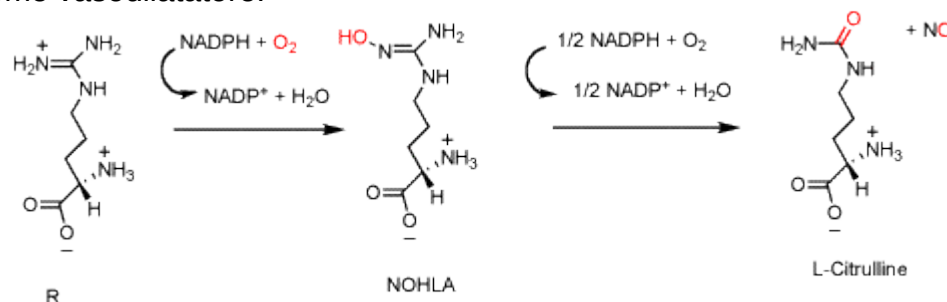


eliminare i radicali liberi: questa fondamentale molecola viene prodotta dal ciclo dei pentosi fosfato. IL FAVISMO è una anemia emolitica CHE VIENE INNESCATA DALLA ASSUNZIONE DI SOSTANZE PEROSSIDANTI: IN QUESTI PAZIENTI MANCA un enzima fondamentale la GLUCOSIO 6P deidrogenasi, e risulta impossibile innescare in modo efficace la via dei pentosi fosfato, i globuli rossi non possono quindi difendersi dai radicali con cui entrano in contatto¹.

NOS o OSSIDO NITRICO SINTASI:

in questo caso è fondamentale la attività DELLA NOS o ossido nitrico sintasi, questo enzima produce a partire dalla arginina CITRULLINA E OSSIDO NITRICO, quest'ultimo risulta poi fondamentale per la sua funzione:

- come battericida.
- come vasodilatatore.



- OSSIGENO INDIPENDENTE per cui vengono prodotte prevalentemente IDROLASI, nello specifico:
 - idrolasi acide.
 - proteasi neutre.
 - enzimi microbicidici.
 - Lisozima.

I PROCESSI DI ESOCITOSI:

gli enzimi e le molecole contenuti nei granuli possono essere riversati all'esterno della cellula su stimoli esterni, nello specifico possono essere riversate all'esterno:

- AMMINE VASOATTIVE.
- METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO.
- PRODOTTI DI RIDUZIONE DELL'OSSIGENO.
- CITOCHINE, FATTORI DI CRESCITA, CHEMOCHINE.

I meccanismi di esocitosi sono fondamentalmente tre:

- RIGURGITO DURANTE IL PASTO; a seguito del contatto con il batterio:
 - si formano sulla membrana della cellula fagocitaria diverse invaginazioni.
 - queste invaginazioni cominciano a formare un vacuolo di fagocitosi, ma non vengono immediatamente serrate.
 - Nelle invaginazioni formati si liberano granuli lisosomiali che cominciano ad aggredire il batterio.

In questo modo il batterio endocitato è stato già parzialmente danneggiato e reso meno pericolosi dal contatto con tali componenti.

- FAGOCITOSI FRUSTRATA che si verifica nel momento in cui il leucocito entri in

¹ Anche rispetto a questa patologia è importante tenere conto il ruolo giocato dalla malaria in determinate zone del mondo: la instabilità del globulo rosso legata a questa patologia rende i globuli rossi meno sensibili al plasmodio, questa minore sensibilità gioca in questi pazienti un ruolo protettivo e stimola il propagarsi del carattere.

contatto con patogeni di dimensioni maggiori alle sue capacità di fagocitosi; nello specifico il fagocito:

- si associa al patogeno.
- tenta di formare un vacuolo di fagocitosi ma fallisce
- riversa nei confronti della parete cui è adeso IL CONTENUTO TOSSICO DEI GRANULI.

in questo modo il microorganismo viene attaccato e la sua parete danneggiata. Il medesimo meccanismo è alla base della infiammazione evocata da IMMUNOCOMPLESSI: gli immunocomplessi di difficile smaltimento vengono attaccati dai macrofagi che liberano grandi quantità di fattori attivi.

- STIMOLI SOLUBILI possono attivare il rilascio di SOSTANZE TOSSICHE all'esterno del leucocita, alcuni esempi sono:
 - C5a e C567, fattori del complemento.
 - ENDOTOSSINA BATTERICA o LPS che opsonizzata ALLA LPS BP entra in contatto con i toll like receptors del leucocito per stimolarne la degranulazione.
 - IMMUNOCOMPLESSI.
 - LECITINE.
 - ACIDI GRASSI.
 - SOSTANZE TENSIOATTIVE.

CONSEGUENZE DEL PROCESSO DI ESOCITOSI:

oltre all'effetto puramente BATTERICIDICO, fondamentale, LA ESOCITOSI HA ANCHE ALTRE FUNZIONI:

- STIMOLANTI LA FLOGOSI:
 - altera le permeabilità vasali.
 - attiva la migrazione leucocitaria.
 - attiva proteasi e inattiva la antiproteasi flogistiche.un effetto fondamentalmente proflogistico.
- ALTERAZIONI DI STRUTTURE TISSUTALI come avviene tipicamente nel processo suppurativo, nello specifico si osservano:
 - ALTERAZIONI DELLE BYSTANDERS CELLS: le cellule che si collocano in zona vengono investite dal materiale tossico prodotto.
 - SCIOGLIMENTO DELLA MATRICE CELLULARE ad opera della enorme quantità di idrolasi presenti:
 - ha un ruolo fondamentale nella pulizia del focolaio infiammatorio.
 - ha un effetto distruttivo rispetto alle strutture circostanti.

MECCANISMI DI PROTEZIONE CELLULARE:

le cellule cosiddette bystanders ma anche le cellule leucocitarie stesse hanno la capacità di produrre dei meccanismi di difesa importanti che possano limitare la azione lesiva delle cellule della infiammazione; nello specifico ricordiamo:

- LA CATENA DI DEGRADAZIONE DEI RADICALI che comprende:
 - superossido dismutasi.
 - catalasi.
 - enzimi plasmatici che contribuiscono in forma di accettori di elettroni quali:
 - transferrina.
 - Ceruloplasmina.
- ANTIPROTEASI CELLULARI, nello specifico TIMP inibitore tissutale delle metallo proteasi, agisce su diverse molecole proteasiche quali:
 - gelatinasi.

- Collagenasi.
- Elastasi.

Questa antiproteasi è particolarmente presente nel macrofago dove svolge un ruolo fondamentale.

- ANTIPROTEASI SIERICHE fondamentali a limitare la azione delle proteasi prodotte, ricordiamo:
 - alfa 2 antitripsina.
 - alfa 2 macroglobulina.

DIVERSI TIPI DI FLOGOSI ACUTA:

i processi di flogosi acuta possono essere distinti sulla base delle loro caratteristiche, nello specifico ricordiamo:

- FLOGOSI ERITEMATOSA che deriva da:
 - agenti fisici quali le radiazioni.
 - agenti chimici come punture di insetti.
 - virus e prodotti virali come avviene tipicamente nelle malattie esantematiche.la differenza tra una flogosi eritematosa e uno stravasamento emorragico si determina in questo modo: lo stravasamento alla compressione scompare, mentre l'eritema no; nello specifico possiamo dire che si esegue generalmente una compressione con un vetrino; se la pressione riduce il flusso e la pelle impallidisce, si tratta di uno stravasamento emorragico mentre se la pressione non riduce il rossore, si tratta di una flogosi.
- FLOGOSI SIEROSA che si caratterizza per una alterazione della permeabilità con la formazione di ESSUDATO o TUMORE, si tratta di un edema infiammatorio. Il liquido infiammatorio è caratterizzato da UN PESO SPECIFICO MAGGIORE rispetto a quello dell'acqua, di circa 1020kg/m^3 o 1.020 g/cm^3 . A seconda del tipo di processo di alterazione l'essudato presenta carattere differente, per esempio pleuriti di accompagnamento di infiammazioni, possono presentare un essudato privo di LEUCOCITI E BATTERI, si tratta di epifenomeni.
- FLOGOSI FIBRINOSA: in questo caso l'alterazione endoteliale è tale che TROVIAMO DEL FIBRINOGENO NELL'INFILTRATO che polimerizza e coagula. In questo caso:
 - la causa è BATTERICA
 - le conseguenze possono essere differenti a seconda dell'agente eziologico:
 - FORMAZIONE DI SINECHIE: la fuoriuscita di fibrina stimola deformazioni strutturali quali la adesione di strutture peritoneali o pleuriche, si parla nello specifico di SINECHIE. IN QUESTO CASO SI UTILIZZA L'ATTIVATORE DEL PLASMINOGENO che attiva la plasmina, si inietta quindi del TPA a livello del cavo pleurico e:
 - la respirazione migliora.
 - Si blocca il processo di cicatrizzazione che renderebbe impossibile il movimento delle pleure.
 - PSEUDOMEMBRANE che si formano soprattutto in caso di infezioni da CORYNEBACTERIUM DIFTERIAE: il batterio provoca una flogosi fibrinosa che porta alla necrosi cellulare e alla formazione di pseudomembrane.
 - EPATIZZAZIONE POLMONARE: si tratta di una fase della infezione polmonare tanto potente da provocare una infiltrazione di plasma e di globuli rossi dentro gli alveoli, il fenomeno è generalmente arginato a livello di UN

LOBO polmonare. Come conseguenza si forma un blocco fibrinoso a livello del lobo che assume un aspetto anatomopatologico PARENCHIMATOSO: il lobo perde completamente la sua struttura e la sua funzione.

- FLOGOSI CATARRALE, il catarro è UN ESSUDATO costituito di MUCO E CELLULE EPITELIALI DI SFALDAMENTO; si presenta tipicamente:
 - in caso di reazione allergica.
 - In caso di danno da fattori fisici come freddo e simili.
 - In caso di danno da fattori chimici.
 - In caso di infezioni virali dell'albero respiratorio.

Durante l'influenza spesso si assiste a SUPERINFEZIONI BATTERICHE che danno al muco un aspetto VERDASTRO E PURULENTO: si parla di FLOGOSI MUCOPURULENTE caratterizzata da espettorato ricco di POLIMORFONUCLEATI e BATTERI, è tipica di BRONCHITI ACUTE E SUBACUTE.

- FLOGOSI PURULENTE caratterizzata da uno STRAVASO DI GRANULOCITI NEUTROFILI di A PRESCINDERE DALLA LORO QUANTITÀ, la causa È SEMPRE E SOLTANTO UNA INFEZIONE DA COCCHI PYOGENI. Dal punto di vista della composizione il PUS è un complesso di:
 - POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI o piociti.
 - DETRITI CELLULARI
 - PRODOTTI DI DEGRANULAZIONE DELLA SOSTANZA FONDAMENTALE, derivati di un processo di COLLIQUAZIONE.
 - PRODOTTI DI BATTERI PARZIALMENTE O INTERAMENTE DEGRADATI.

Questo liquido:

- viene considerato sterile: l'arrivo dei neutrofili elimina le componenti batteriche e disinfetta l'ambiente.
- contiene spesso batteri anaerobi come i clostridi.
- Presenta un pH acido, circa 5-6 a causa della presenza di:
 - poco ossigeno.
 - acido ialuronico libero.
- Ha un peso specifico di 1030-1040 kg/m³.

LA REAZIONE DI RIVALTA:

si tratta di una reazione un tempo utilizzata per valutare la natura purulenta o meno di un essudato; nello specifico una goccia di pus viene messa in un bicchiere che contiene dell'aceto, se si tratta di materiale purulento si forma una NUBECOLA cioè un precipitato di mucopolisaccaridi, glicoproteine e acido acetico. Chiaramente se il materiale in esame è un TRASUDATO e non un ESSUDATO, essendo assenti componenti proteiche, NON DA DEPOSITO.

Nella analisi del processo di flogosi purulenta possiamo riconoscere diverse modalità di deposito, nello specifico distinguiamo:

- ASCESSO è una RACCOLTA CIRCOSCRITTA DI PUS:
 - IN CAVITÀ NEOFORMATO.
 - CIRCONDATA DA UNA BARRIERA PIOGENICA, si tratta di una membrana fibrosa vascolarizzata che riverse la cavità, nello specifico non contribuisce, al contrario di come si pensava un tempo, alla formazione del materiale, ma veicola in loco:
 - polimorfonucleati intatti che vengono riversati in sede.
 - fibrina che strava e coagula.

- COMPONENTI DI RIPARAZIONE quali:

- fibroblasti che cominciano a formare una capsula fibrosa: l'esito dell'ascesso non è una guarigione, ma la formazione di una cisti, la membrana piogenica infatti permane in forma di **TESSUTO CONNETTIVALE RIPARATO**, si parla di riorganizzazione connettivale.
- Fattori di angiogenesi e rivascolarizzazione.

- Linfociti anche se in quantità relativamente scarsa, non sono ancora stati attivati infatti in forma massiccia.

La formazione di un **ASCESSO** si ha in caso di **CRONICIZZAZIONE DELL'EVENTO FLOGISTICO**, una normale infezione da piogeni tende a risolversi senza provocare questo tipo di fenomeni. L'ascesso è una raccolta di **PUS** che si forma a seguito di una infezione che perdura nel tempo, un tipico caso è **LEGATO AD UNA INIEZIONE INTRAMUSCOLARE** che, portando in contatto sedi muscolari con batteri piogeni, provoca una infiammazione localizzata purulenta.

- **SARCOFAGO**: nelle fratture esposte spesso l'osso viene in contatto con batterio piogeni e il processo flogistico che ne consegue porta alla colliquazione delle strutture connettivali che può interessare l'intera struttura ossea. Nel caso in cui non vengano prese le corrette misure di asepsi, l'osso viene ricoperto di una membrana piogenica nella sua interezza e la struttura così costituita assume il nome di **SARCOFAGO**.
- **FLEMMONE**: raccolta di materiale purulento **NON CIRCOSCRITTA CHE TENDE AD INFETTARE I TESSUTI SEGUENDO LE VIE DI MINORE RESISTENZA**, nello specifico tenderà quindi a portarsi nelle regioni limitrofe senza approfondirsi.
- **EMPIEMA** raccolta di **MATERIALE PURULENTO IN CAVITÀ PREFORMATE NATURALI**, per esempio:
 - empiema peritoneale o peritonite purulenta.
 - appendicite perforata.
 - ascesso del piccolo epiploon.
 - empiema pleurico o pleurite purulenta.
 - empiema della colecisti o colecistite purulenta: molto frequente.
 - empiema articolare o artrite purulenta.
- **FORUNCULO** raccolta di pus che riguarda una ghiandola sebacea².
- **FAVO** raccolta di pus che riguarda una serie di ghiandole sebacee **E ATTRAVERSA IL DERMA PER APPROFONDIRSI NEL GRASSO IPODERMICO**, risulta nella sommazione di una serie di foruncoli fondamentalmente. Questo tipo di processo è tipico del **DIABETICO** in virtù dell'incremento della suscettibilità a infezioni che lo caratterizza.
- **IDROSOADENITE** raccolta di **PUS** in una ghiandola sudoripara, avviene tipicamente a livello ascellare e risulta spesso molto dolorosa.
- **NECROTICO EMORRAGICA** tipicamente associata a fenomeni infettivi da:
 - batteri citotossici come streptococchi, clostridi e bacilli; tipici esempi sono:
 - la gangrena gassosa.
 - L'antrace cutaneo.

2 foruncoli nel labbro superiore o dell'ala del naso possono provocare delle meningiti se il soggetto non presenta delle difese immunitarie adeguate.

- neoplasie maligne.

DIVERSI ESITI DELLA FLOGOSI PURULENTE:

i tre casi possibili, infezione purulenta, ascesso e flemmone, si possono verificare nelle diverse situazioni a seconda di:

- **LOCALIZZAZIONE** della infezione:
 - una iniezione e quindi infezione intramuscolare è associata ad ascessi.
 - le ferite aperte difficilmente danno una raccolta purulenta, il pus viene deterso senza che possa incistarsi.
- **LA CAPACITÀ DI REAZIONE DELL'ORGANISMO.**

IN OGNI CASO IL PUS VA EVACUATO TRAMITE UNA INCISIONE, in caso contrario la raccolta purulenta può:

- essere **INCISTATA** formando una limite al focolaio infiammatorio.
- **FISTOLIZZARE** cioè creare un canale artificiale che porta alla fuoriuscita del pus in altre cavità interne all'organismo o all'esterno dello stesso.

PROCESSI INFIAMMATORI DELLA POLMONITE:

ad oggi a livello clinico si possono distinguere due tipologie di polmonite:

- **POLMONITE LOBARE O FRANCA:**
 - coinvolge **TUTTO E SOLTANTO UN LOBO POLMONARE**.
 - tutto il lobo coinvolto **PRESENTA UNA INFIAMMAZIONE AD UNO STESSO STADIO EVOLUTIVO**; gli stadi evolutivi che si distinguono sono fondamentalmente quattro:
 - **CONGESTIONE**: gli alveoli sono in questo caso **LIBERI E AREATI** e si verifica:
 - **EDEMA DEI SETTI INTERALVEOLARI**.
 - **VASODILATAZIONE** dei setti interalveolari per cui i setti stessi risultano congestionati di globuli rossi.
 - **EPATIZZAZIONE ROSSA**: gli alveoli risultano pieni di **GLOBULI ROSSI** e **GRANULOCITI**.
 - **EPATIZZAZIONE GRIGIA** caratterizzata da un forte stravasato:
 - prima di **GRANULOCITI** che eliminano i globuli rossi.
 - quindi di **MONOCITI** che **ELIMINANO I GRANULOCITI**.
 - **RISOLUZIONE** che porta al riprestino delle condizioni respiratorie normali anche se la architettura del lobo polmonare colpito è alterata in modo molto significativo.Generalmente questo tipo di processo interessa, come accennato, un solo lobo polmonare, ma può arrivare ad interessarne due o tre.
- **BRONCOPOLMONITE** in questo caso la situazione è differente:
 - gli alveoli polmonari sono fondamentalmente indenni.
 - l'infiammazione purulenta riguarda i **BRONCHI** in tutte le loro diramazioni.la broncopolmonite quindi:
 - riguarda **TUTTI I LOBI DI AMBEDUE I POLMONI**.
 - **PRESENTA FASI EVOLUTIVE COMPLETAMENTE DIFFERENTI** nei diversi bronchi: alcuni presenteranno una forte essudazione, alcuni presenteranno infiltrati di pochi monociti e altri potrebbero essere eventualmente in fase di guarigione.

L'INSTAURARSI DI UNA O DELL'ALTRA SITUAZIONE NON DIPENDE TANTO DAL BATTERIO QUANTO PIUTTOSTO DALLA RISPOSTA DELL'ORGANISMO: tipicamente la polmonite lobare è una affezione del giovane adulto, dotato di difese immunitarie consistenti, mentre la broncopolmonite è una infezione tipica dell'infanzia e dell'età senile. La terapia antibiotica, abbattendo rapidamente la popolazione batterica, tende a rendere la risposta infiammatoria meno consistente e a portare la reazione verso una **BRONCOPOLMONITE** piuttosto che verso una **POLMONITE**.

LE CITOCINE

normalmente un organismo risponde ad una infezione in due sensi **LOCALE** e **SISTEMICO**, la risposta sistemica è affidata fondamentalmente alla azione di **TRE**

CITOCHINE:

- IL1.
- TNF alfa.
- IL6.

Un anello fondamentale per la attivazione della produzione delle citochine è sicuramente la proteina NFKb: la espressione di questa proteina è inibita specificamente dalla azione del cortisolo.

EFFETTI SISTEMICI DELLE CITOCHINE:

gli effetti sistemici delle citochine sono fondamentalmente:

- **FEBBRE:** nei focolai infiammatori le citochine prodotte stimolano le cellule endoteliali a produrre CITOCHINE INFIAMMATORIE COME LA IL1. La IL1 è un peptide di dimensioni notevoli e resistente alla azione proteasica e di degradazione, quindi:
 - si porta in circolo.
 - raggiunge il centro termoregolatore ipotalamico.
 - porta ad un incremento della temperatura corporea tramite un meccanismo PROSTAGLANDINE DIPENDENTE.

una parte della popolazione presenta fisiologicamente una temperatura intorno ai 37°C: incrementi della temperatura a 37,2 o 37,4°C possono quindi essere in nessun modo preoccupanti. Un grosso problema è rappresentato dalla febbre nel bambino: il miglior parametro per determinare se una febbre sia o meno associata ad una infezione o infiammazione è la VES, se questa risulta incrementata, sarà necessario eseguire delle valutazioni maggiormente consistenti.

- **SINTESI DI ORMONI QUALI ACTH e CORTISONE:** si tratta di fattori ormonali molto importanti. Nella sindrome di Waterhouse Friderichsen, caratterizzata dalla formazione di un infarto della ghiandola surrenale causato da una CID (coagulazione intravascolare disseminata), con la distruzione della ghiandola stessa si ha un IPERCORTICOSURRENALISMO MOMENTANEO che PORTA AD UNA IPERATTIVITÀ DI QUESTI FATTORI ORMONALI.
- **LEUCOCITOSI** che presenta poi caratteristiche differenti a seconda del patogeno coinvolto, sicuramente nella maggior parte dei casi SI ASSISTE AD UN INCREMENTO DELLA NEUTROFILIA. Il numero dei leucociti, grazie alla azione midollare della IL1, arriva anche a 10-12.000/mm³.
- **PRODUZIONE NEL FEGATO DI PROTEINE DELLA FASE ACUTA**, queste proteine sono molte, ne ricordiamo sicuramente due:
 - proteina C reattiva, opsonina fondamentale e molecola dalle molteplici funzioni.
 - amiloide A: dal punto di vista clinico meno significativa, ma importante.INCREMENTA INOLTRE LA VES a causa delle complesse modificazioni a carico del plasma.
- **ATTIVAZIONE DI LP LIPASI:** in caso di infiammazione protratta nel tempo incrementa il catabolismo proteico e lipidico fino alla cachessia, questo incremento è fondamentale per finanziare la attività epatica e dell'organismo in generale in risposta alla infezione. Il dimagrimento in questione:
 - è mediato soprattutto dal TNF.
 - si verifica soprattutto in caso di stati infiammatori prolungati nel tempo e legati a tumori ma anche ad altri tipi di patologie infiammatorie prolungate nel tempo.
- **IPOENSIONE** fino eventualmente allo shock: la caduta pressoria si accompagna soprattutto ad infiammazioni acute gravi e avviene tipicamente in caso di

setticemia.

- DOLORE ARTICOLARE E DEBOLEZZA: si tratta di una sintomatologia legata alla azione dell'INTERFERON GAMMA e quindi PRINCIPALMENTE AD INFEZIONI VIRALI. La citochina in questione si porta in circolo e raggiunge:
 - LE ARTICOLAZIONI dove porta ad una INFIAMMAZIONE DELLE STRUTTURE ARTICOLARI.
 - LE RADICI NERVOSE e LE ARTICOLAZIONI DELLA COLONNA VERTEBRALE generando delle LEGGERISSIME NEVRITI da EDEMA. Come conseguenza si assiste a:
 - debolezza soprattutto inizialmente.
 - pesantezza alla gamba.
 - dolore nevritico: si manifesta soprattutto a livello del nervo sciatico che innerva buona parte della gamba.
 - sensazioni di caldo o freddo inspiegate.

STANCHEZZA E DEBOLEZZA CRONICHE possono essere legate ad una IPERPRODUZIONE DI INTERFERONE GAMMA da parte di una NEOPLASIA MALIGNA LINFOCITARIA, tale patologia si manifesta generalmente in questo modo:

- stanchezza e debolezza possono manifestarsi anche mesi prima rispetto alla emersione di altri sintomi.
- febbricola.
- manifestazione ematica: questo tipo di manifestazione della leucemia può addirittura in alcuni casi essere completamente assente³.
- Anemizzazioni: il midollo osseo risulta occupato da una grande quantità di cellule in fase di proliferazione e si possono avere dei fenomeni di ANEMIZZAZIONE molto GRAVI fino alla perdita di un milione di globuli rossi per mm³: questo grado di anemia può contribuire in modo sensibile all'affaticamento in caso di sforzi anche molto lievi.

DEBOLEZZA E CRAMPI possono inoltre essere associate alla IPOCALCEMIA O IPOCALIEMIA, ricordiamo che:

- la ipocalcemia da debolezza di per se stessa.
- IL CRAMPO può essere associato a:
 - insufficienza vascolare di una arteria della gamba: non arriva abbastanza sangue da supplire alle necessità del muscolo.
 - ipocaliemia: in questo caso è sufficiente incrementare le dosi di potassio della dieta.
 - diuretici che tendono a dare scompensi elettrolitici.

LE PROTEINE DELLA FASE ACUTA:

sulla base dello stimolo derivato soprattutto da IL1 e TNFalfa, ma anche molte altre citochine, il fegato MUTA LA SUA MODALITÀ DI PRODUZIONE PROTEICA incrementando la produzione di proteine della fase acuta e della coagulazione. Le proteine della fase acuta rientrano in differenti categorie, nello specifico ricordiamo:

- PROTEINE DEL COMPLEMENTO.
- PROTEINE DELLA COAGULAZIONE quali fibrinogeno soprattutto.
- INIBITORI DELLE PROTEASI che possono:
 - condizionare l'effetto delle proteasi plasmatiche.

³ in alcuni casi i linfociti trasformati in senso neoplastico possono non fuoriuscire dal midollo osseo e permanere in sede producendo comunque mediatori infiammatori, si parla di forme ALEUCEMICHE.

- condizionare l'effetto delle proteasi leucocitarie.
- Inibendo i processi di danno tissutale, tra essere ricordiamo:
 - alfa 1 antitripsina.
 - plasminogen inhibitor.
- METAL BINDING PROTEIN come:
 - aptoglobina.
 - Ceruloplasmina.
 - superossido dismutasi.
- Essenziali ancora una volta per limitare il processo infiammatorio.
- LPS BP essenziale per la DETOSSIFICAZIONE DELL'ORGANISMO DALLA LPS, tale proteina fa da ponte tra il recettore CD14 e la LPS.
- MAJOR APRs tra cui ricordiamo:
 - proteina C reattiva.
 - serum amyloid A.
 - serum amyloid P component o componente P che lega l'amiloide.
- NEGATIVE APRs, si tratta di proteine le cui concentrazioni calano in caso di infiammazione, tra queste ricordiamo:
 - albumina.
 - pre albumina
 - transferrina.
 - Apo AI e Apo AII.

il calo della albumina è molto significativo, ma non abbastanza specifico da consentire di determinare se sia o meno presente un processo infiammatorio. Il calo della concentrazione proteica della albumina influisce in modo significativo sulla viscosità del plasma e sulla VES ovviamente.

tra le componenti che possono stimolare il fegato a mutare la sua produzione proteica c'è sicuramente anche L'INFgamma: anche nelle infezioni virali quindi e da patogeni intracellulari si attiva una risposta sistemica.

MECCANISMI RECETTORIALI DELLE CITOCHINE E IL1:

tutte le citochine presentano due tipi di recettori:

- recettore TRAPPOLA che lega la citochina senza scatenare il processo di risposta cellulare.
- recettore EFFETTIVO che lega la citochina e trasmette lo stimolo alla cellula attivandola.

in maggiore o minore quantità si trovano anche dei RECETTORI CIRCOLANTI detti RECETTORI SHEDDATI derivati dalla scissione delle componenti di membrana della cellula leucocitaria: queste cominciano ad emergere in maniera più o meno significativa a seconda dello stato infiammatorio presente.

rispetto alle altre citochine l'interleuchina 1, mediatore fondamentale della infiammazione, presenta un meccanismo recettoriale lievemente più complesso:

- sulla membrana della cellula bersaglio ha due recettori:
 - TIPO PRIMO normale recettore in grado di trasdurre il segnale.
 - TIPO SECONDO recettore trappola.
- Comuni a tutte le altre citochine.
- UNA PROTEINA ANCILLARE DI SUPPORTO AL RECETTORE DI TIPO PRIMO: si tratta di un CORECETTORE e perché si avviino i processi di segnalazione, non basta che la IL1 si leghi al suo recettore di tipo I, ma una volta legata ad esso il complesso IL1-RECETTORE deve DIMERIZZARE CON LA PROTEINA IN

QUESTIONE.

ULTERIORI MECCANISMI DI CONTROLLO:

- Anche la IL1 naturalmente, presenta un meccanismo di controllo legato al clivaggio del recettore.
- IL1RA o ANTAGONISTA RECETTORIALE DELLA IL1, si tratta di un ulteriore meccanismo di controllo, questa proteina:
 - VIENE PRODOTTA DALLE STESSA CELLULE CHE PRODUCONO LA IL1.
 - LEGA LO STESSO RECETTORE DELLA IL1 e IMPEDISCE L'ASSEMBLAGGIO DEL COMPLESSO RECETTORE-PROTEINA ANCILLARE.

Anche questo recettore viene SHEDDATO in caso di stimolazioni infiammatorie e nei bambini piccoli affetti da peritonite è noto che i livelli di IL1RA aumentano un giorno prima della comparsa della sintomatologia clinica.

Blocca quindi sia il recettore sia la proteina ancillare.

Una cellula normalmente produce MOLTO PIÙ IL1RA che IL1: i leucociti quindi hanno una propensione notevole al controllo del processo infiammatorio, di conseguenza:

- solo uno stimolo considerevole è capace di scatenare una infiammazione significativa.
- la IL1 prodotta deve essere in quantità molto significativa per generare una attivazione cellulare leucocitaria.

DEFICIENZE DELLA IL1RA

in mancanza di questo fondamentale meccanismo di controllo della attività infiammatoria si assiste all'insorgere di una sindrome infiammatoria molto grave caratterizzata da:

- DERMATITE GRAVE.
- ARTRITE GRAVE.
- RAREFAZIONI OSSEE.
- FEBBRE.
- SINTOMI INFIAMMATORI FORTISSIMI.

La patologia si manifesta in questi termini unicamente in caso di DEFICIENZA OMOZIGOTE per questo fattore.

Dal punto di vista clinico si cura semplicemente SOMMINISTRANDO UNA TERAPIA CRONICA CON RECEPTOR ANTAGONIST DELLA IL1e la sintomatologia sparisce.

IL1 E STRESS ARTICOLARE:

qualsiasi situazione che crei uno stress articolare, generalmente traumatismi legati alla attività fisica, possono innescare:

- processi infiammatori.
- processi di riparazione.

A carico delle articolazioni che subiscono un notevole stress. Nel soggetto allenato le cellule delle articolazioni e delle strutture muscolari, abituate allo stress indotto dalla attività, producono enormi quantità di IL1RA e di conseguenza INIBISCONO IN MODO SIGNIFICATIVO IL PROCESSO INFIAMMATORIO.

In caso di infiammazione in un soggetto sano si possono quindi ritrovare in circolo:

- recettori sheddati.
- IL1RA.

Nel tentativo di inibire i processi di risposta infiammatoria; lo stesso meccanismo porta ad un incremento delle concentrazioni di INTERFERONE GAMMA receptor IN CASO DI HIV. Questo fenomeno NON SI VERIFICA IN CASO DI PATOLOGIE MOLTO GRAVI come LA SEPSI in quanto la risposta è fortemente impegnata nel combattere l'organismo infettante.

LA FEBBRE:

ricordiamo in questa sede alcuni tipi di febbre:

- **LA FEBBRE ONDULANTE:** si tratta di una febbre caratterizzata da FASI DI INCREMENTO E DECREMENTO LENTI durante i quali la temperatura non sale mai sopra i 39° e si porta anche alla apiressia. Possiamo dire che:
 - l'incremento è graduale.
 - la fase di alta temperatura dura circa una settimana.Si associa tipicamente a:
 - BRUCELLOSI
 - ENDOCARDITE BATTERICA SUBACUTA: andamenti di questo genere possono andare avanti anche per quattro cicli senza che emerga la causa reale del problema.
 - MORBO DI HODGKIN, linfoma maligno.
- **FEBBRE INTERMITTENTE:** incrementi netti della temperatura a cicli regolari, si tratta della tipica febbre malarica che assume connotati differenti a seconda dell'agente infettante.
- **FEBBRICOLA** che si associa tipicamente a:
 - tubercolosi.
 - neoplasie maligne.si manifesta soprattutto la sera, temperatura bassa in ogni caso.
- **FEBBRE SUPPURATIVA** febbre che si verifica:
 - nel pomeriggio, intorno alle 17.
 - non raggiunge mai i 39°.
 - alla mattina non si presenta.si tratta di una tipica febbre da ASCESSO o FLEMMONE, processo suppurativo.
- **FEBBRE UROSETTICA O BILIOSETTICA** che si caratterizza in questo modo:
 - sale con brivido squassante.
 - arriva sopra i 39°C.
 - dopo qualche ora cade per LISI con profusa sudorazione.

In rari casi anche una febbre di altra natura può presentare queste caratteristiche.

Ricordiamo inoltre che tendenzialmente la febbre al mattino è una febbre di tipo polmonare.

L'INFIAMMAZIONE SISTEMICA:

si tratta di un pattern di reazione caratteristico delle SETTICEMIE, nello specifico possiamo avere:

- **ATTIVAZIONE DEL FATTORE XII DELLA COAGULAZIONE** che innesca la cascata coagulativa fino a generare una CID.
- **ATTIVAZIONE PER EFFETTO INDIRETTO SULLE CELLULE ENDOTELIALI** che esprimono:
 - IL TISSUE FACTOR o FATTORE III.
 - IL PAF.Stimolando la CID.
- **ATTIVAZIONE DELLE PIASTRINE** che contribuiscono:
 - in senso coagulativo formando i coaguli tipici della CID.
 - in senso infiammatorio provocando:
 - vasodilatazione.
 - congestione venosa.
 - incremento della permeabilità vasale.estesa in questo caso a tutto l'albero vascolare.

- ATTIVAZIONE DEI POLIMORFONUCLEATI E LEUCOCITI CIRCOLANTI che producono:
 - PAF.
 - MEDIATORI VASOATTIVI quali:
 - prostaglandine.
 - Leucotrieni.
 - TNF.
 - IL-1.
- ATTIVAZIONE DELLA VIA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO innescata dalla LPS principalmente ma anche da altri fattori, che produce in particolare:
 - C3a.
 - C5a.Che presentano un effetto proflogistico generale molto notevole.
- ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T che producono interferon gamma.
- ATTIVAZIONE DELLA IPOFISI che incrementa il rilascio di ACTH e di BETA ENDORFINE.

Nel complesso L'EFFETTO DI QUESTA ATTIVAZIONE È IL SEGUENTE:

- CID coagulazione intravascolare disseminata.
- VASODILATAZIONE E CONGESTIONE VENOSA fino allo shock.
- INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE FINO ALLA TRASUDAZIONE.

L'effetto maggiormente significativo è sicuramente quello legato al calo della PERFUSIONE CHE PORTA A IPOTENSIONE E IPOPERFUSIONE FINO ALLO SHOCK, la mortalità in casi come questo è molto elevata, circa il 50%.

TRATTAMENTO:

il trattamento di questa situazione di emergenza si esegue in questo modo:

- EPARINA per impedire la formazione di trombi se possibile, si cerca di evitare la CID.
- PLASMA essenziale a rifornire i meccanismi coagulativi degli adeguati substrati: si cerca di impedire i fenomeni emorragici e la piastrinopenia conseguenti alla CID.
- CORTISONICI molto importanti nel tentativo di abbattere la risposta infiammatoria.
- ANTIBIOTICI essenziali ad abbattere la aggressività batterica.

Al di là della attività infettiva del batterio, il grosso del problema è legato al fatto che LA ATTIVITÀ FLOGISTICA SISTEMICA SI AUTOALIMENTA E STIMOLA divenendo via via più grave fino alla morte.

JARISH-HIRSCH-HEIMER REACTION:

si tratta di una reazione specifica al trattamento ANTIBIOTICO DELLE LEPTOSPIROSI, questi batteri presentano una sensibilità elevatissima alle molecole antibiotiche, di conseguenza:

- se delle leptospire vengono sottoposte ad antibiotici, muoiono e si sfaldano.
- la degradazione LIBERA UNA QUANTITÀ ENORME DI FRAMMENTI DI LEPTOSPIRA RICCHI DI PEPTIDOGLICANI.
- i LEUCOCITI CIRCOLANTI, soprattutto monociti, RICEVONO UNA STIMOLAZIONE ALLA ESOCITOSI ESTREMAMENTE MASSICCIA.

SI ASSISTE QUINDI AD UNA IPERPRODUZIONE DI FATTORI INFIAMMATORI fino allo SHOCK DEL PAZIENTE. Si pensa che il medesimo fenomeno si verifichi per ALCUNE SETTICEMIE DA GRAM NEGATIVI: a seconda della aggressività della terapia antibiotica, si espone l'organismo ad una stimolazione di tutto l'apparato leucocitario più o meno

massiccia.

In questi casi la somministrazione della terapia antibiotica deve essere gestita in maniera molto attenta.

EFFETTI COLLATERALI DEI FATTORI INFIAMMATORI:

i fattori infiammatori, soprattutto le citochine, hanno effetti collaterali molto significativi sull'individuo, nello specifico ricordiamo:

- **INTERFERONE GAMMA** è responsabile di:
 - shock.
 - Cachessia nella patologia neoplastica e nelle malattie croniche: la cachessia neoplastica è legata alla enorme produzione di interferon gamma di derivazione soprattutto macrofagica coinvolti nel combattimento della massa tumorale.
 - Trombosi: anche l'interferon gamma ha una capacità stimolatoria rispetto alla azione coagulativa dell'endotelio.la cachessia **NON DIPENDE QUINDI TANTO DAL CONSUMO DI METABOLITI DA PARTE DELLA CELLULA TUMORALE** quanto piuttosto dalla **AZIONE SISTEMICA DELLA CITOCHINA**.
- **PDGF** che stimola la proliferazione delle cellule muscolari dei vasi aggravando la eventuale presenza di ateromi.
- **IL2** che provoca:
 - **PROVOCA LA CAPILLARY LEAKAGE SYNDROME**: sindrome associata alla formazione di edemi polmonari a causa della trasudazione capillare stimolata dalla assunzione di interleuchina due.
 - **INFEZIONI**.
- **TGF alfa**: si tratta di un mitogeno attivo sugli epatociti, si associa a cirrosi.
- **TGF beta**: si tratta di una citochina particolare il cui effetto è strettamente legato alla presenza e qualità di stimoli di accompagnamento. Nello specifico possiamo dire che:
 - induce la produzione di collagene nelle cellule epatiche, si associa alla cirrosi quindi: questo avviene soprattutto in determinati casi, in presenza cioè di fattori infiammatori significativi.
 - Induce la proliferazione cellulare in presenza di stimoli di proliferazione presenti.
- **TNF**: nella **PSORIASI** stimola la desquamazione della pelle, si tratta di una malattia abbastanza comune. In questi casi tale fattore:
 - viene rilasciato da cellule dendritiche della cute.
 - stimola i cheratinociti.Fino alla desquamazione cutanea.

UTILIZZO TERAPEUTICO DELLE CITOCHINE:

le citochine possono essere utilizzate anche dal punto di vista terapeutico in alcuni casi, nello specifico:

- **IL2** si utilizza per **INCREMENTARE LO SVILUPPO DELLE cellule NK** in **LAK** nella terapia dei tumori solidi: è indispensabile prestare estrema attenzione alla azione che questa citochina potrebbe avere nei confronti dell'endotelio polmonare provocando la capillary leakage syndrome.
- **INTERFERONE ALFA** molto utilizzato nella **LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE**: si tratta di una leucemia caratterizzata dalla presenza di cellule dotate di diramazioni consistenti; nel caso specifico la citochina guarisce la malattia e risulta utile anche in altre patologie.
- **INTERFERONI ALFA, BETA E GAMMA** sono molto utili in contrasto a diverse

MALATTIE VIRALI.

- CSFs o colony stimulating factor sono essenziali per:
 - combattere i fenomeni di LEUCOPENIA.
 - Terapia successiva ai trapianti di midollo.soprattutto il G-CSF il GM-CSF sono molto utilizzati in virtù della loro specificità.
- INTERFERON GAMMA utili nella attivazione di macrofagi contro:
 - patogeni intracellulari.
 - tumori solidi.
- TNF alfa si utilizza contro i tumori solidi.
- L'utilizzo di ANTICORPI MONOCLONALI o PEPTIDI COMPETITORI DI fattori quali:
 - IL-1.
 - TNF.
 - IL-2.È molto utile per impedire la formazione di fenomeni infiammatori eccessivi.
- TGF beta1 si è dimostrato molto utile nella cura della artrite ACUTA E CRONICA.
- IL-11 si utilizza molto efficacemente in caso di PIASTRINOPENIA in quanto stimola la proliferazione dei megacariociti.

IL PROCESSO DI RIPARAZIONE:

il processo di riparazione del danno infiammatorio consta fondamentalmente di tre fasi tutte coordinate dalla azione di macrofagi:

- DETERSIONE DEI RESIDUI CELLULARI sia derivanti dal tessuto sia derivanti dalla infiammazione.
- RICOSTITUZIONE DELLE STRUTTURE PARENCHIMALI DANNEGGIATE per:
 - RIGENERAZIONE DEGLI ELEMENTI PARENCHIMALI STESSI per quanto riguarda TESSUTI LABILI E STABILI.
 - SOSTITUZIONE DEL PARENCHIMA CON TESSUTO FIBROSO per quanto riguarda i tessuti PERENNI.
- RICOSTRUZIONE CONNETTIVALE che coinvolge principalmente i fibroblasti.

GLI ELEMENTI PARENCHIMALI sono SENSIBILIZZATI E STIMOLATI ALLA RIGENERAZIONE DAI MACROFAGI: il macrofago GOVERNA il processo di riparazione. Ricordiamo inoltre che IN LINEA DI MASSIMA DOVE SI FORMA UNA CICATRICE vi è INIBIZIONE DEI PROCESSI DI RIGENERAZIONE: la formazione della cicatrice blocca la proliferazione del tessuto⁴.

IL TESSUTO DI GRANULAZIONE:

il tessuto di granulazione è un tessuto:

- roseo.
- facilmente sanguinante.

Caratteristico delle FASI DI GUARIGIONE DELLA FERITA; osservando al microscopio questo processo, possiamo registrare la presenza di:

- un incremento della vascolarizzazione e neoangiogenesi.
- una serie di fibroblasti, cellule lievemente allungate.
- una grande quantità di macrofagi.
- alcuni, rari, polimorfonucleati neutrofili.

Al processo di guarigione contribuiscono numerosi



⁴ Come accennato in precedenza la proliferazione del tessuto nervoso potrebbe essere un processo di formazione delle strutture cicatriziali.

mediatori, nello specifico possiamo dire che il processo procede tramite:

- **PROLIFERAZIONE DI FIBROBLASTI**, queste cellule si dividono in tre categorie:
 - fibrociti che si trovano immersi nel connettivo e isolati, hanno perso gran parte della loro funzione produttiva.
 - fibroblasti attivi che si trovano anche nel tessuto di granulazione e che presentano una attività di produzione proteica considerevole.
 - Miofibroblasti, strutture fibrocitiche al limite della struttura muscolare.

Fondamentale per queste cellule è il FGF fibroblast growth factor.

- **NEOANGIOGENESI** la cui funzione è associata soprattutto alla attività del VEGF o vascular endothelial growth factor; questo fattore:

- presenta azione chemiotattica per le cellule endoteliali.
- è un fattore di moltiplicazione cellulare fondamentale.

in corrispondenza della formazione di questi piccoli vasi, si assiste alla formazione di un ispessimento della parete con la formazione di nuove cellule endoteliali che con il tempo formano il canale che sarà il vaso sanguifero.

- **RIGENERAZIONE NERVOSA** guidata dalle cellule di Schwann; le fibre periferiche nocicettive non presentano limiti di proliferazione significativi, possiamo dire che:

- dove un nervo viene tranciato andrà a riformarsi la sua struttura formando un CONO DI CRESCITA.
- Si formerà quindi una struttura a base di LAMININA.
- Assume un ruolo fondamentale il NGF nerve growth factor.

In concomitanza al processo di rigenerazione alcuni fattori inibitori possono essere prodotti da OLIGODENDROCITI nel SISTEMA NERVOSO CENTRALE: con il tempo i fattori di blocco della crescita prendono il sopravvento e bloccano la rigenerazione, fondamentale a garantire che il tessuto periferico non iperproliferi.

IL PROCESSO DI ANGIOGENESI:

il processo flogistico determina la formazione di nuovi vasi sanguiferi in virtù di stimoli provenienti dall'esterno quali:

- IPOGLICEMIA LOCALE.
- IPOSSIA LOCALE.

Fattori angiogenetici coinvolti e noti sono fondamentalmente:

- VEGF.
- Angiopoietina.

Il VEGF in particolare è fondamentale a riguardo:

- quando mancano ossigeno o glucosio, la cellula in sofferenza ipossica o nutritizia, produce HIF o fattore indotto dalla ipossia.
- L'HIF stimola la produzione di VEGF.
- il VEGF stimola la migrazione di cellule endoteliali.

HIF:

L'HIF è un mediatore fondamentale dei processi di rivascolarizzazione flogistici, la sua sintesi e attività è sottoposta al controllo di due fattori fondamentali:

- p53: presenta azione stimolatoria rispetto ad ENZIMI DI DEGRADAZIONE dell'HIF-1, in presenza di p53 NON VIENE QUINDI INnescato IL PROCESSO ANGIOGENETICO.
- PR39: presenta azione inibitoria rispetto alla attività di ENZIMI DI DEGRADAZIONE dell'HIF-1: QUESTO FATTORE PRODOTTO DAI MACROFAGI STIMOLA LA ATTIVITÀ DI HIF-1 e quindi la ANGIOGENESI⁵.

5 Nel trapianto di isole di Langherans, trapianto di strutture cellulari che necessitano di meccanismi di

È noto che i tumori maligni tendono a non utilizzare l'ossigeno ma a catabolizzare il glucosio attraverso vie metaboliche glicolitiche: senza i processi di angiogenesi, il tumore non è in grado di sopravvivere in quanto non riceve adeguati apporti nutritizi. La differenza tra una neoplasia maligna e una benigna si gioca proprio sul fatto che IL TUMORE MALIGNO HA LA CAPACITÀ DI PROLIFERARE COSTRUIENDOSI NUOVI VASI, ad oggi:

- è dimostrato che fattori ANGIOGENETICI sono fondamentali nei processi di METASTASI.
- Per quanto riguarda invece il tumore primario, di piccole dimensioni, in presenza di fattori che BLOCCANO LA ANGIOGENESI:
 - continua a cresce e proliferare
 - le sue dimensioni non si amplificano con la stessa velocità con cui avviene normalmente.

Questo aspetto assume una importanza fondamentale soprattutto in relazione alla EVOLUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA.

Fattori utili al trattamento delle masse neoplastiche potrebbero quindi essere:

- angiostatina: fattore che provoca la apoptosi delle cellule endoteliali.
- Vasostatina.
- INTERFERON GAMMA che sembra blocchi la produzione di VEGF E VEGF.
- TALIDOMIDE farmaco utilizzato tempo fa contro la nausea in gravidanza, come altri farmaci della classe dei fucomelici, ha effetti teratogeni molto molto significativi. Tale fattore è fondamentalmente:
 - UN ANGIOSTATICO, blocca la formazione di vasi, se somministrato nella fase iniziale della gravidanza provoca nel feto un danno molto molto grave.
 - La talidomide inoltre bloccherebbe la sintesi di IL6 e quindi quella di VEGF.

LA RIGENERAZIONE PARENCHIMALE:

anche in questo caso gioca un ruolo fondamentale l'azione dell'EGF o epidermal growth factor. Ricordiamo che la crescita di un tessuto di tipo epiteliale è vincolata alla presenza di UNA TRAMA TISSUTALE CAPACE DI GARANTIRNE IL SOSTEGNO, nello specifico ricordiamo che:

- se la cellula entra in contatto con strutture connettivali e fibrose adeguate cui aderire, si moltiplica, altrimenti il processo mitotico viene inibito.
- Nel momento in cui le cellule siano ravvicinate tra loro ed entrino in contatto il processo mitotico viene inibito.

La produzione di fattori di natura connettivale quindi è fondamentale anche per la crescita del tessuto epiteliale.

I CALONI E LA RIGENERAZIONE EPATICA:

i caloni sono degli ANTI ORMONI, nello specifico si parla di ANTI ORMONI DELLA CRESCITA, la cui esistenza venne ipotizzata per giustificare alcune osservazioni relativi ad esperimenti di resezione epatica. Nello specifico possiamo dire che il fegato, una volta reciso:

- comincia a replicare le sue strutture fino a raggiungere un volume superiore a quello precedente.
- elabora dei processi di autodistruzione che portano alla riduzione del volume fino a livelli normali.

Una volta collegati vascolarmente due animali si osservò un particolare fenomeno per cui

vascolarizzazione, la presenza DI HIF E VEGF SI È DIMOSTRATA FONDAMENTALE e LA PRESENZA DI MACROFAGI ESTREMAMENTE POSITIVA RISPETTO ALLA CORRETTA VASCOLARIZZAZIONE DELLE REGIONI IN QUESTIONE.

reciso il fegato di uno dei due:

- il fegato di entrambi gli animali ricresceva.
- la crescita complessiva delle strutture epatiche era comunque minore.

Fondamentalmente FATTORI STIMOLATORI LA CRESCITA prodotti dal fegato danneggiato FANNO PROLIFERARE ENTRAMBE LE MASSE EPATICHE ma I FATTORI INIBITORI LA CRESCITA, cioè gli ipotizzati caloni, PRODOTTI DAL FEGATO SANO INIBISCONO LA CRESCITA COMPLESSIVA E L'AZIONE DEI FATTORI DI CRESCITA STESSI. Con il tempo si è scoperto che i caloni altro non sono se non FATTORI ANTIANGIOGENETICI. La scoperta di questi fattori ha assunto un ruolo fondamentale nella analisi degli effetti di resezioni tumorali: reciso un tumore maligno in fase avanzata, con l'operazione si assiste ad uno SCOPPIO DELLA ATTIVITÀ DELLE METASTASI PERIFERICHE; questo sarebbe dovuto proprio al fatto che il tumore reciso produceva una serie di fattori inibenti la vascolarizzazione dei tessuti metastatici e al loro proliferazione di conseguenza.

PATOLOGIE LEGATE AL PROCESSO DI RIGENERAZIONE:

esistono delle patologie correlate alla attività dei processi di rigenerazione, tra queste ricordiamo:

- LA CIRROSI è una patologia caratterizzata per la presenza di un doppio fenomeno:
 - rigenerazione epatica.
 - formazione di processi di fibrosi.Si formano degli pseudolobuli: si tratta di isole di parenchima epatico di dimensioni e geometria differenti dalla norma.
- LE ADERENZE PERITONEALI: si tratta dell'effetto di processi di infiammazione del peritoneo che si estrinsecano nello stravasato attivo di fibrina che porta alla formazione di PIASTRONI DI GRANDI DIMENSIONI e ADERENZE SIGNIFICATIVE. Patologie intestinali associate ad aderenza peritoneale o occlusione intestinale possono essere associate proprio all'effetto infiammatorio di questi processi: è indispensabile cercare tenere pulito il campo operatorio il più possibile di modo da evitare di dover operare di nuovo il paziente.
- I CHENOIDI: in corrispondenza di una ferita, per esempio chirurgica, molto precisa e ben delimitata, si possono osservare fenomeni di ESTREMA IPERTROFIA DELLE STRUTTURE CICATRIZIALI. Il fenomeno è legato ad un'eccessiva attività di processi infiammatorio rigenerativi che portano a difficoltà di chiusura della ferita, anche in questo caso è sufficiente somministrare cortisone per inibire il processo in questione.

LA CICATRIZZAZIONE:

diversi fattori possono influire sulla formazione di una cicatrice nelle diverse sedi del nostro corpo, nello specifico ricordiamo sono molto importanti:

- IL DISTRETTO: le lesioni del viso guariscono rapidamente e in maniera ottimale, le lesioni invece della pianta del piede per esempio, presentano tempi di guarigione molto prolungati nel tempo.
- CONTATTO TRA I MARGINI: in alcune regioni del corpo, particolarmente esposte allo stress meccanico del movimento, come per esempio le articolazioni, le lesioni guariscono con maggiore difficoltà.
- PERSISTENZA DELLA NOXA: la permanenza del corpo estraneo che ha generato la ferita evoca uno stato infiammatorio persistente che di fatto rende molto più difficoltosa qualsiasi forma di cicatrizzazione e guarigione.
- APPORTO EMATICO.

- VITAMINA C che stimola la cicatrizzazione.
- CORTISONE che inibisce la cicatrizzazione.

DIVERSI TIPI DI CICATRIZZAZIONE:

- **GUARIGIONE DI PRIMA INTENZIONE** si tratta di una cicatrizzazione relativa ad una ferita:
 - in assenza di perdita di tessuto.
 - In assenza di corpi estranei.
 - Caratterizzata dalla presenza di lembi giustapposti in modo ottimale.
 - Priva di grossi coaguli in sede.La ferita guarisce in fretta e senza problemi.
- **GUARIGIONE DI SECONDA INTENZIONE** associata ad una ferita che si caratterizza per:
 - perdita di tessuto o alterazione tissutale consistente.
 - Spesso infezione.
 - Distanza tra i due lembi.la ferita guarisce, anche se lentamente e con grosso apporto di materiale cicatrizzale.
- **GUARIGIONE DI TERZA INTENZIONE:** si verifica nel momento in cui una cicatrice avviata ad una guarigione di seconda intenzione, viene curata con una detersione chirurgica per poi essere richiusa con adeguati punti di sutura. I lembi della ferita vengono il più possibile avvicinati nell'intervento.

LA FLOGOSI CRONICA:

la flogosi cronica è un evento che si verifica a causa di tutta una serie di condizioni locali, dell'ospite e correlate all'agente infettante, che condizionano LA MODALITÀ DI REAZIONE DELL'ORGANISMO e di conseguenza IL DANNO CHE VIENE A TUTTI GLI EFFETTI A VERIFICARSI A LIVELLO TISSUTALE. Attraverso l'azione di diversi mediatori quindi, un danno di tipo flogistico si può tradurre non solo in una angioflogosi, ma anche in una serie di modalità di reazione che spaziano da forme vicine alla angioflogosi a forme invece caratteristicamente associate alla ISTOFLOGOSI.

I DEFICIT LEUCOCITARI:

i deficit leucocitari, e in particolare linfocitari, contribuiscono in modo molto significativo al verificarsi di queste situazioni: il nostro organismo non è capace di reagire in modo FORTE E DECISO ad uno stimolo INFETTIVO e AD ERADICARLO COMPLETAMENTE. Nello specifico ricordiamo alcuni tipi di deficit leucocitari:

- **DEFICIT DI NUMERO** si tratta dei deficit DI MAGGIORE IMPORTANZA IN ASSOLUTO:
 - terapia cortisonica o chemioterapia: tipicamente eseguite in associazione a trapianti, tumori e malattie autoimmuni.
 - patologie virali, soprattutto in associazione a:
 - HIV, virus che blocca la difesa immunitarie abbattendo il numero dei linfociti T CD4 o helper.
 - Queste patologie si verificano anche in conseguenza del morbillo e altre malattie virali che RIDUCONO LE DIFESE IMMUNITARIE MEDIANTE DA GRANULOCITI.

Nella anamnesi patologica remota l'individuazione di queste patologie ha un ruolo estremamente significativo: è noto che le malattie virali espongono a superinfezioni batteriche, un caso tipico è sicuramente relativo alle infezioni tubercolari in concomitanza al morbillo. Altre patologie, tra cui le rickettsiosi,

possono avere effetti simili e abbattere le difese immunitarie.

- malnutrizione e malassorbimento: si tratta di una CAUSA ESTREMAMENTE IMPORTANTE E DIFFUSA di DEFICIT LEUCOCITARIO, il paziente malnutrito è ovviamente anergico e di conseguenza presenta difese immunitarie abbassate. Questo giustifica come un tempo, quando le condizioni di nutrizione e la qualità della vita erano più basse, l'incidenza della tubercolosi fosse molto maggiore.
- radiazioni.

in linea generale si registra un ABBATTIMENTO DELLE DIFESE IMMUNITARIE fino eventualmente alla anergia.

- PROBLEMI DI MIGRAZIONE LEUCOCITARIA:

- DIABETE: il diabetico va incontro a patologie infiammatorie suppurative anche molto gravi, sicuramente più gravi rispetto a quelle di un individuo normale. Un tipico esempio è il FAVO che manifesta relativamente spesso nei pazienti diabetici. Questa particolare predisposizione è legata principalmente a DIFETTI DI VASCULARIZZAZIONE legati a VASCULOPATIE caratteristiche del diabete CHE INIBISCONO I PROCESSI DI MIGRAZIONE LEUCOCITARIA.
- LAD-1: patologia genetica legata alla disfunzione di una molecola, CD11b/CD18 che fisiologicamente garantisce il passaggio dei leucociti dal sangue all'interstizio.
- CHEMIOTASSI: una patologia legata al calo della chemiotassi è per esempio la MALATTIA DI CHEDIAK HIGASHI caratterizzata dalla disfunzione del gene LYST, tipicamente coinvolto nei processi di movimento vescicolare.

- DIFETTI DI OPSONIZZAZIONE tra cui ricordiamo:

- agammaglobulinemia.
- deficit della properdina: molecola prodotta in concomitanza alla attivazione della via alternativa del complemento con la funzione di allungare l'emivita di C3b associato alla membrana da 5 a 30 minuti proteggendolo dal C3b inibitore.
- deficit di C3b.

- DIFETTI DI FAGOCITOSI che PRESENTANO INVECE UNA INCIDENZA CONSIDEREBILE, nello specifico ricordiamo:

- ANEMIE EMOLITICHE GRAVI: a seguito di una emolisi intravascolare consistente, i globuli rossi morti vengono fagocitati principalmente dai macrofagi splenici, a seguito di eventi di questo tipo quindi, la milza risulta congestionata e i macrofagi NON SONO IN GRADO DI AGGREDIRE EFFICACEMENTE LE STRUTTURE BATTERICHE PRESENTI IN CIRCOLO. Ricordiamo che deficienze della GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI enzima alla base della via metabolica di produzione dell'NADPH, predispongono a crisi emolitiche e danni da perossidazione molto gravi come avviene tipicamente nel favismo: anche se questo non è evidente in quanto la sintomatologia è tipicamente associata alla crisi emolitica, si possono avere deficit delle difese immunitarie legati sia alla congestione dei macrofagi splenici sia alla mancanza di NADPH essenziale al funzionamento della NADPH ossidasi.
- ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI:
 - degranulazione.
 - Formazione dei fagolisosomi.Possono alterare in modo significativo la fagocitosi come avviene nella malattia di Chediak e Higashi.

- DIFETTI DEI SISTEMI MICROBICIDICI:



- CGD chironic granulomatous disease: si tratta di una patologia associata a deficienze della NADPH OSSIDASI presente sia in forme associate al CROMOSOMA X (70% dei casi con frequenza maschile molto maggiore chiaramente) o AD AUTOSOMI (30% dei casi). Si tratta in ogni caso di una patologia piuttosto rara e i problemi interessano principalmente le infezioni dovute a BATTERI CATALASI POSITIVI: questi sono capaci di smaltire anche la scarsa quantità di acqua ossigenata prodotta dai granulociti.
- difetti della MIELOPEROSSIDASI: difetto relativamente importante dal punto di vista clinico in quanto ha conseguenze minime sulle difese immunitarie. Si tratta in ogni caso di UN DEFICIT ABBASTANZA DIFFUSO.
- DEFICIT DELLA ATTIVITÀ MICROBICIDICA DEL SIERO soprattutto per quanto riguarda fattori del complemento da C5 a C8: come sappiamo queste deficienze si associano soprattutto a infezioni da diplococchi.
- In tutti i pazienti ANEMIZZATI si registra UN CALO DEL NUMERO DEI LEUCOCITI più o meno consistente IN QUANTO LE RISORSE DEL MIDOLLO OSSEO SONO IMPEGNATE A REINTEGRARE I GLOBULI ROSSI PERDUTI.

EZIOPATOLOGIA DELLA FLOGOSI CRONICA:

la flogosi cronica può derivare fondamentalmente da tre quadri eziologici:

- CRONICIZZAZIONE DI UNA FLOGOSI PURULENTA.
- FORMAZIONE DI FLOGOSI CRONICHE ASPECIFICHE nelle quali si registra la presenza di:
 - un processo di ANGIOFLOGOSI ricco di POLIMORFONUCLEATI.
 - un processo di ISTOFLOGOSI GRANULOMATOSA caratterizzato dalla presenza di INFILTRATI MONOCITARI.
- FORMAZIONE DI FLOGOSI GRANULOMATOSE che sono tali direttamente dal loro esordio.

FENOMENI DI CRONICIZZAZIONE DI FLOGOSI PURULENTE:

processi di questo tipo si associano tipicamente a:

- OSTEOMELITE infiammazione del tessuto osseo causata, generalmente, da una ferita traumatica con frattura esposta.
- ASCESSO.
- FISTOLA: si tratta, come accennato, di un tragitto patologico che si viene a formare tra un organo cavo e l'esterno o tra due organi cavi o tra delle cavità e l'esterno dove una delle cavità coinvolte è infiammata e ricca di materiale purulento. Una fistola non è semplicemente il risultato di un ingrandimento del processo infiammatorio locale, ma è la CONSEGUENZA DI UN AMPLIAMENTO EFFETTIVO DELLA MEMBRANA PIOGENICA tale per cui:
 - l'organismo reagisce alla presenza del processo suppurativo aprendo una strada allo stesso verso l'esterno.
 - La cavità si svuota e la INFIAMMAZIONE si calma, così come la INFEZIONE.
 - All'interno della cavità i batteri sono ancora presenti anche se in forma quiescente e con lo svuotamento della fistola restano tali per un certo periodo di tempo.
 - Con il tempo l'infezione si risveglia e forma nuovo materiale purulento.
 - Il pus neoformatosi tenderà a farsi strada verso i tessuti circostanti formando un nuovo tragitto fistoloso se quello precedente risulta occluso.

L'unica possibilità di BLOCCARE QUESTO CIRCOLO VIZIOSO È QUELLA DI ESCINDERE COMPLETAMENTE LA FISTOLA ED ELIMINARLA

COMPLETAMENTE: la presenza di un residuo anche minimo della membrana che costituisce la fistola rappresenta un potenziale focolaio per l'innescare di un ulteriore processo di suppurativo.

- **FAVO.**

La angioflogosi, con tutte sue caratteristiche legate alla presenza di granulociti ed essudato, può essere quindi un processo DI LUNGHISSIMA DURATA, anche mesi o anni. Le cause dello sviluppo in forma cronica di processi di tipo suppurativo sono fondamentalmente le seguenti:

- **RITARDATO SVUOTAMENTO DEL PROCESSO SUPPURATIVO:** la membrana piogenica che si forma con il tempo porta alla formazione di una CISTI che blocca il processo infettivo. Il materiale necrotico e infiammatorio viene isolato e bloccato.
- **PERMANENZA DI MATERIALE ESTRANEO O NECROTICO** che permette una **PARZIALE SEGREGAZIONE BATTERICA:** i batteri risultano parzialmente protetti dal materiale estraneo che ne consente, molto spesso, la proliferazione. Questi processi si verificano tipicamente:
 - per lesioni derivate da proiettili o ferite sporche con materiale estraneo.
 - nelle **OSTEOMIELITI:** nelle trabecole ossee possono annidarsi e moltiplicarsi batteri che risultano molto difficilmente eliminabili da parte del nostro sistema immunitario. Con il tempo, soprattutto in caso di mancata somministrazione di antibiotici, si possono formare delle infezioni e infiammazioni tali da provocare **RIMODELLAMENTI OSSEI CASUALI CHE PORTANO AD ALTERAZIONI DELLA MECCANICA DELL'APPARATO OSTEOARTICOLARE.** Anche in questo caso:
 - le caratteristiche sono quelle della angioflogosi.
 - la durata può essere anche ventennale.

In linea generale il processo DI SEGREGAZIONE rende il focolaio infettivo **DIFFICILE DA RAGGIUNGERE IN TERMINI PRATICI.**

- **TUTTI I DEFICIT RELATIVI ALLA RISPOSTA IMMUNITARIA** per cui un processo suppurativo anche di dimensioni minime non viene eradicato e si allarga fino a **CRONICIZZARE.**

FLOGOSI CRONICHE ASPECIFICHE:

si tratta di una serie di processi che non rientrano nei canoni definiti di flogosi cronica o flogosi acuta, nello specifico si caratterizzano per la presenza di:

- **FIBRINA, EDEMA E POLIMORFONUCLEATI:** elementi tipici della flogosi acuta.
- **TESSUTO DI GRANULAZIONE** che come detto in precedenza è parte fondamentale del processo rigenerativo della flogosi acuta.
- **MACROFAGI, LINFOCITI, PLASMACELLE ED EOSINOFILI** caratteristici della flogosi cronica.

Fondamentalmente tutto quanto può essere messo in moto nel difendere l'organismo, viene attivato.

Alcuni esempi caratteristici sono:

- **ULCERA PEPTICA CRONICA** soprattutto se causata dall'*helicobacter pylori*, questo batterio si annida in superficie dando vita:
 - ad un processo di **ANGIOFLOGOSI** associato a **NECROSI.**
 - ad un processo di **ISTOFLOGOSI** caratterizzato dalla presenza di:
 - linfociti che si collocano al di sotto rispetto alla superficie della mucosa del processo angioflogistico.
 - Fibroblasti richiamati dai linfociti.

- **ULCERA VENOSA CRONICA** che si verifica tipicamente per la distruzione delle valvole delle strutture venose che determina inevitabilmente uno scarico molto rallentato del sangue venoso, si assiste quindi alla formazione di una **STASI EMATICA** a livello dei territori più declivi, tipicamente la caviglia. In un contesto di questo tipo anche una minima abrasione cutanea in quella data zona porta alla formazione di una infiammazione **DI TIPO SUPERFICIALE** che:
 - **SI AUTODETERGE** in quanto esterna, non dà vita a processi suppurativi notevoli.
 - **NON SI RISOLVE** in quanto il netto calo della vascolarizzazione locale blocca la migrazione leucocitaria e l'innescò dei processi rigenerativi fino alla cronicizzazione.

La risoluzione avviene rapidamente semplicemente tenendo la gamba sollevata al di sopra del livello del cuore per 5-10 giorni: in questo modo si stimola il deflusso venoso della gamba e quindi la mobilizzazione vascolare. Se non trattata questa patologia perdura per un tempo molto lungo.

- **ULCERE GENGIVALI DA PROTESI DENTARIE.**
- **APICITI:** infezioni dell'apice di una radice dentaria. Questo tipo di infezione segue generalmente ad una carie che, approfondendosi genera una necrosi dolorosa del tessuto interno al dente stesso: anche una volta epurato e curato il processo infiammatorio del dente, la infezione si può portare alla radice del dente e cronicizzare.
- **PIELONEFRITE CRONICA**, tipica complicazione di una pielonefrite acuta che, anche se trattata con antibiotici nel tempo:
 - inizialmente si risolve.
 - A causa della esposizione a fattori infettivi e per il calo della vascolarizzazione locale determinato dalla cicatrice si ripresenta **CICLICAMENTE**.
 - si formano **CICATRICI SEMPRE MAGGIORI IN DIMENSIONE A LIVELLO RENALE**.
 - Con il tempo si arriva alla **INSUFFICIENZA RENALE** per degradazione fibrotica del tessuto.

antibiotici ad emivita molto prolungata sono molto efficaci a riguardo: forniscono una protezione prolungata nel tempo.

- **CIRROSI ALCOLICA**, altra forma di flogosi cronica ma **NON DI TIPO SETTICO** ovviamente: anche in questo caso le cellule vanno **CRONICAMENTE IN NECROSI FINO ALLA FORMAZIONE DI UN TESSUTO CICATRIZIALE CHE SOSTITUISCE IL PARENCHIMA EPATICO**. Anche in questo processo flogistico intervengono tutte le diverse componenti del sistema immunitario.
- **PANCREATITE CRONICA:** nella pancreatite una componente infettiva ascendente si pensa sia sempre presente, in alcuni casi non adeguatamente trattati o silenti, la infiammazione può divenire cronica e interessare l'intera struttura del pancreas.

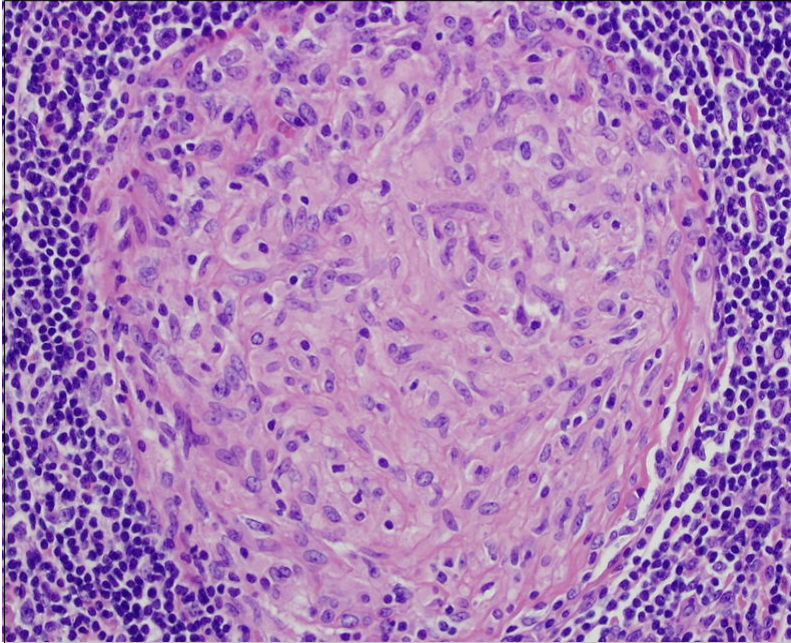
FLOGOSI GRANULOMATOSA:

come noto i principali responsabili del processo di flogosi granulomatosa sono i **MONOCITI MACROFAGI**, normalmente le cellule macrofagiche sono presenti nel nostro organismo e nei diversi tessuti:

- nel fegato le cellule di Kupfer.
- Nella cute le cellule di Langerhans.
- Nel polmone i macrofagi alveolari.
- Nelle ossa gli osteoclasti e i macrofagi.

- Nel sistema nervoso la microglia.
- Nel tessuto connettivo gli istiociti.

LA FLOGOSI GRANULOMATOSA È GENERALMENTE LA RISPOSTA DEL NOSTRO ORGANISMO AD AGENTI PATOGENI ENDOCELLULARI contro i quali l'organismo è RELATIVAMENTE INERME: questi patogeni sono indifferenti alla attività di quasi tutto il sistema immunitario e sono in grado di sopravvivere all'interno delle cellule del sistema immunitario stesso.



Granuloma non necrotico prelevato da un linfonodo di un paziente soggetto ad una infezione da mycobacterium avium.

immagine tratta da wikipedia

ATTIVAZIONE MACROFAGICA:

nella difesa contro questo tipo di agenti patogeni GIOCANO UN RUOLO FONDAMENTALE I MONOCITI MACROFAGI che possono, se adeguatamente stimolati, INCREMENTARE LE LORO CAPACITÀ MICROBICIDICHE; questo avviene tipicamente GRAZIE A PROCESSI complessi che comprendono più fasi, nello specifico ricordiamo:

- PRIMING o PREPARAZIONE, tipicamente innescata grazie a mediatori quali:
 - INTERFERONE GAMMA prodotto dai linfociti T.
 - LPS.
 - TNF.
 - GM-CSF.

L'attività di fagocitosi di per se stessa NON È UTILE in quanto il batterio è capace di SOPRAVVIVERE NEL FAGOCITO, lo stimolo indotto da questi fattori QUINDI porta ad UN INCREMENTO DELLA SINTESI PROTEICA RELATIVA A MECCANISMI MICROBICIDICI QUALI:

- NADPH ossidasi.
- incremento della attività di APC del MACROFAGO STESSO.
- fattori del COMPLEMENTO e PROTEASI.
- Produzione di FATTORI OSSIDANTI.
- incremento RECETTORI PER LE OPSONINE.

TUTTE LE FUNZIONI DEL MACROFAGO VENGONO ESALTATE IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO.

- TRIGGERING, si tratta della seconda fase della attivazione macrofagica che di fatto INNESCA IL PROCESSO DI AGGRESSIONE AL PATOGENO, nello specifico un

contatto con:

- fattori del complemento.
- materiali fagocitabili.
- prodotti batterici.

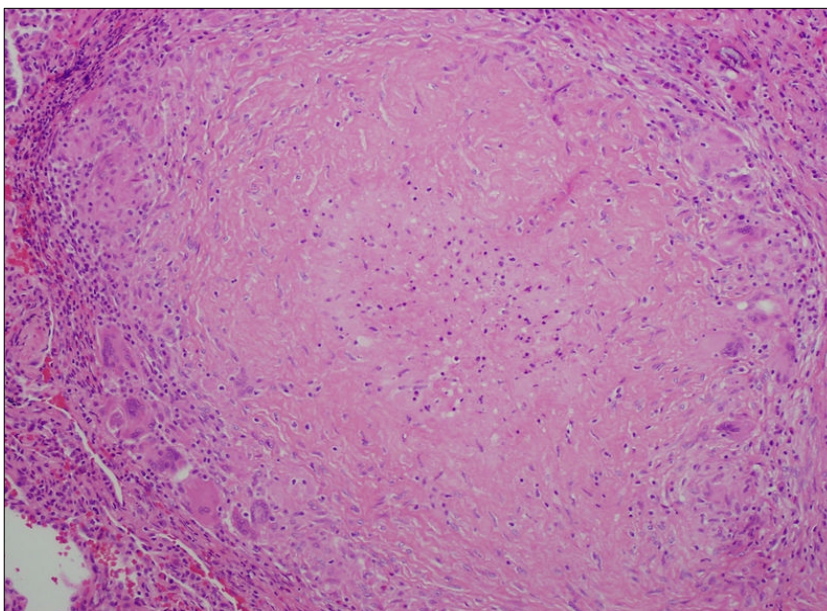
Innesca la **AZIONE BATTERICIDA DEL MACROFAGO**. La particolarità di questo processo È **LEGATA AL FATTO CHE ESSENDO PRECEDENTEMENTE STATO ATTIVATO DAL PRIMING IL MACROFAGO È IPERSENSIBILE** e bastano piccole quantità di mediatore attivatore per determinare **LO SCATENARSI DELLA RISPOSTA**.

Il ruolo del **LINFOCITA** quindi nel granuloma è quello di **PREPARARE I MACROFAGI AL TRIGGERING**.

CITOTIPI CARATTERISTICI DEL GRANULOMA:

il granuloma ospita una serie di cellule che presentano una popolazione cellulare peculiare nella quale distinguiamo:

- **MACROFAGI SUPERATTIVATI O CELLULE EPITELIOIDI** che si presentano:
 - molto più grandi di un macrofago, fino a 20 volte di più.
 - Presentano dei caratteri intracellulari tipici quali:
 - una serie di apparati di golgi, utili nella produzione di proteine.
 - Un reticolo endoplasmico molto sviluppato.
 - Moltissimi granuli.
- **CELLULE GIGANTI** grandi come centinaia di macrofagi: si tratta del **RISULTATO DELLA FUSIONE DEI MACROFAGI SUPERATTIVATI TRA LORO**. La membrana dei macrofagi diviene a seguito della attivazione tanto sensibile agli stimoli esterni che anche la presenza di un macrofago nelle vicinanze ne determina la attivazione fino alla fusione reciproca. Le cellule giganti assumono poi caratteri differenti a seconda dell'agente eziologico del granuloma:
 - nella tubercolosi e in altre patologie infettive i nuclei sono posti in periferia.
 - nei granulomi da corpo estraneo si ha la formazione di cellule granulomatose con nuclei maggiormente distribuiti.



Granuloma polmonare di un paziente affetto da tubercolosi, in questo caso si possono apprezzare LA **NECROSI CENTRALE** e la presenza in **PERIFERIA** di cellule **GIGANTI POLINUCLEATE** con nuclei in periferia e disposti a ferro di cavallo.

immagine tratta da wikipedia

DIVERSE FORME DI FLOGOSI GRANULOMATOSA:

L'ISTOFLOGOSI o FLOGOSI GRANULOMATOSA si caratterizza per la presenza di un infiltrato di monociti macrofagi, anche in assenza di linfociti; a seconda della diversa distribuzione del danno la infiammazione cronica può essere classificata in:

- **INTERSTIZIALE O DIFFUSA** che riguarda un intero organo, alcuni esempi sono:
 - **EPATITE CRONICA ATTIVA** che si sviluppa caratteristicamente in **CIRROSI**, questo vale soprattutto per infezioni da HBV e HCV che inducono una risposta citotossica contro cellule epatiche.
 - **MALATTIE AUTOIMMUNI** quali.
 - la tiroidite di hashimoto: l'intera ghiandola tiroide va progressivamente incontro a fibrosi.
 - diabete giovanile insulino dipendente caratterizzato dalla distruzione delle cellule delle isole di Langerhans che divengono isolotti fibrosi.
 - **POLMONITE INTERSTIZIALE** che in alcune sue forme particolarmente gravi può cronicizzare e portare alla morte del paziente per insufficienza respiratoria.
- **CRONICA o GRANULOMATOSA CLASSICA**, si tratta di una risposta **FOCALE AD ANDAMENTO CRONICO** caratterizzata da **INFILTRATI DI CELLULE MONONUCLEATE**. I granulomi classici possono essere distinti in due classi:
 - **NON IMMUNOLOGICI o DA CORPO ESTRANEO** che a loro volta si dividono in:

- **NON TOSSICI** per cui gli infiltrati in questo caso:

- sono composti esclusivamente da **MACROFAGI**.
- Sono privi di **RISPOSTE DI TIPO CICATRIZIALE**, in quanto non c'è intervento dei fibroblasti.

Questo processo avviene tipicamente per inalazione per via respiratoria di:

- carbone.
- Plastica.
- Ferro.

i macrofagi polmonari fagocitano soprattutto le particelle di carbone, tipicamente presenti nell'aria, e migrano a livello di depositi linfonodali principalmente formando delle **ANTRACOSI**: si tratta di un quadro anatomopatologico assolutamente non patologico in quanto i **MACROFAGI IN QUESTIONE NON VENGONO SUPERATTIVATI**.

- **TOSSICI** caratterizzati invece da una **FORTISSIMA FIBROSI**, nello specifico sono causati dalla inalazione di:

- talco.
- Asbesto, comunemente noto come amianto.
- silice.

QUESTE MOLECOLE NON VENGONO COMPLETAMENTE FAGOCITATE DAL MACROFAGO e lo ATTIVANO QUINDI CRONICAMENTE, a seguito di questa attivazione vengono richiamate grandi quantità di **FIBROBLASTI** che tenderanno a **INCISTARE QUESTI FRAMMENTI**: chiaramente tanto più consistente è l'esposizione, tanto più consistente è la formazione di piccoli granulomi **FINO A FORMARE UNA CICATRIZZAZIONE DIFFUSA MOLTO GRAVE e INSUFFICIENZA VENTILATORIA**. Casi particolarmente noti sono:

- **ASBESTOSI**: patologia caratterizzata dalla presenza di una fibrosi polmonare, ma che si accompagna in modo significativo alla formazione di neoplasie dell'apparato respiratorio per la cancerogenicità dell'amianto, nello specifico:
 - carcinoma bronchiale.

- Mesotelioma pleurico.
La pericolosità dell'amianto è quindi duplice, sia ad alte dosi, dove induce una fibrosi polmonare, sia a basse dosi, dove stimola la formazione di neoplasie.
- SILICOSI: particelle di silicio vengono inglobate dai macrofagi portando alla reazione di queste cellule che richiamano fibroblasti formando una cicatrice.
- IMMUNOLOGICI caratterizzati dalla presenza di un agente infettivo, generalmente un patogeno intracellulare, per cui viene stimolato il sistema immunitario in modo specifico. La gravità della patologia che consegue alla infezione DIPENDE STRETTAMENTE DALLA CAPACITÀ DI REAZIONE DELL'ORGANISMO, nello specifico distinguiamo:
 - FORME AD ALTA RESISTENZA per cui l'organismo si difende molto bene, in questo caso il granuloma si presenta:
 - povero di microorganismi.
 - ricco di LINFOCITI E CELLULE EPITELIOIDI.
 - Caratterizzato dalla presenza di PROCESSI DI CICATRIZZAZIONE nelle regioni circostanti.esempi tipici sono:
 - TBC MICRONODULARE: è sicuramente la forma più benigna di tubercolosi, si formano dei micronoduli tubercolari con eventuale coinvolgimento dei linfonodi ilari; la lesione è sicuramente BENIGNA e assume il nome di TUBERCOLOMA.
 - SIFILIDE GOMMOSA: la infezione granulomatosa con la formazione gomme luetiche PUÒ ESSERE RELATIVAMENTE BENIGNA e si parla in questo caso di SIFILIDE TUBERCOLOIDE.
 - LEBBRA TUBERCOLARE, si tratta della forma BENIGNA della infezione da mycobacterium laepr.
 - SARCOIDOSI: si tratta di una patologia ad eziologia non chiara caratterizzata dalla presenza di una fortissima FIBROSI. È noto che I MALATI DI SARCOIDOSI sono sistematicamente NON INFETTI DA TUBERCOLOSI anche nelle zone in cui questa patologia è pandemica, MA PRESENTANO ANTICORPI ANTI ANTIGENI TUBERCOLARI NEL SANGUE: si pensa che la sarcoidosi sia una REAZIONE ECCESSIVAMENTE CONSISTENTE DELL'ORGANISMO ALLA INFEZIONE TUBERCOLARE che viene ERADICATA COMPLETAMENTE.
 - FORME A BASSA RESISTENZA caratterizzate da una risposta immunitaria relativamente bassa, i granulomi in questo caso si caratterizzano per la presenza di:
 - molti microorganismi.
 - pochi linfociti.
 - poche cellule epitelioidi.
 - scarsa fibrosi.esempi caratteristici sono:
 - TUBERCOLOSI MILIARICA: si tratta di una forma di tubercolosi caratterizzata dalla emergenza di GRANULOMI DI PICCOLE DIMENSIONI che SI PROPAGANO RAPIDAMENTE A TUTTO

L'ORGANISMO.

- **LEBBRA LEPROMATOSA:** si tratta della forma **MALIGNA ED AGGRESSIVA DELLE LEBBRA** che aggredisce i tegumenti e le strutture nervose fino alla completa desensibilizzazione periferica e alla morte.
- **SIFILIDE** nelle sue forme maligne:
 - **SECONDARIA MALIGNA** che si caratterizza per la presenza di ulcere infette a circa 3 mesi dal contagio (riscontrabile come una lesione a livello della zona di penetrazione del patogeno).
 - **TERZIARIA MALIGNA** che interessa soprattutto i vasi sanguigni ed eventualmente il midollo spinale fino a provocare sintomatologie gravi quali aneurismi o tabe dorsalis.
- **FORME INTERMEDIE** si manifestano tipicamente dopo infezioni di natura virale, alcuni esempi sono:
 - **TUBERCOLOSI NODULARE:** differente dalla tubercolosi micronodulare, forma a alta resistenza, dalla quale differisce per la dimensione e la quantità dei noduli che è maggiore; in associazione a questo quadro abbiamo:
 - **LINFOADENOPATIA** percepibile a livello cutaneo.
 - **FIBROSI.**
 - **SIEROSITE.**
 - **PLEURITE** emersione a livello pleurico della infezione.
 - **ESCAVAZIONE** ed eventualmente formazione di **CAVERNE:** con la formazione di tessuto necrotico il materiale **LIQUEFA**, una volta liquefatto questo prodotto tende a farsi strada nei tessuti e a sfociare a livello tipicamente di un bronco, vuotando la lesione granulomatosa. Il materiale prodotto dallo svuotamento è un materiale **FORTEMENTE SETTICO**, non come il **PUS**. Inoltre ricordiamo che l'escreato del **TUBERCOLOSO** è **STRIATO DI SANGUE** legato alla emorragia di piccole arteriole presenti nel granuloma:
 - l'arteriola coinvolta nel processo di formazione del granuloma resiste alla liquefazione caratteristica della lesione.
 - Con lo svuotamento della cavità **L'ARTERIOLA RESTA BEANTE ALL'INTERNO DELLA STESSA** ed esposta quindi a traumi.
 - Con i colpi di tosse o i movimenti l'arteriola viene danneggiata fino eventualmente a dare delle **EMORRAGIE SIGNIFICATIVE**.La lesione si manifesta eventualmente in una emottisi che, nei casi peggiori, può **PORTARE ALLA MORTE DEL PAZIENTE**.
 - **FISTOLE:** la raccolta soprattutto sottocutanea di materiale purulento tende a formare dei tragitti di fistolizzazione patologici che portano il materiale purulento verso l'esterno.
 - Le manifestazioni patologiche sono evidenti, ma il pericolo di morte è estremamente limitato.
 - **SIFILIDI CEREBRALE E CARDIOVASCOLARE** che si manifesta con la formazione di:
 - granulomi a livello cerebrale.
 - aneurismi dovuti alla formazione di granulomi a livello della parete della arteria.

LA TUBERCOLOSI:

si tratta di una patologia infettiva tipicamente granulomatosa, presenta una evoluzione di questo tenore:

- **PRIME ORE:**
 - insediamento della popolazione del bacillo a livello intestinale o a livello respiratorio.
 - fugace arrivo di POLIMORFONUCELATI la cui azione risulta tuttavia inutile dal punto di vista difensivo.
- **DOPO 24 ORE** troviamo solo MACROFAGI in sede, i macrofagi FAGOCITANO IL MICOBATTERIO che SOPRAVVIVE AL LORO INTERNO, questi macrofagi:
 - veicolano i batteri a livello dei linfonodi vicini.
 - Soprattutto a livello cutaneo si forma UN'ULCERA DURA che NON GUARISCE accompagnata da LINFADENITE E LINFANGITE. Questo si verifica soprattutto a livello del collo e soprattutto nei bambini formando lesioni dette SCROFOLE.
- **DOPO DIVERSI GIORNI** L'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA, sulla base della entità della risposta del soggetto, può assumere caratteri differenti, nello specifico:
 - O SI FORMA UN COMPLESSO PRIMARIO caratterizzato da:
 - tubercoloma: granulo a livello polmonare.
 - Linfangite.
 - Linfadenite.il verificarsi di questo tipo di condizione PREVEDE LA PRESENZA DI UNA BUONA DIFESA E DI UNA SCARSA VIRULENZA.
 - O SI POSSONO AVERE QUADRI PIÙ GRAVI:
 - UNA POLMONITE ACUTA nello specifico si tratta di una LOBITE.
 - PLEURITE TUBERCOLARE: si tratta di una pleurite sierofibrinosa molto grave.
 - NEI CASI PIÙ GRAVI il paziente va incontro ad una MENINGITE TUBERCOLARE.
- **EVOLUZIONE DEL TUBERCOLO** eventualmente formatosi che può andare incontro destini differenti:
 - diversi tubercoli confluiscono e formano un unico grande complesso calcificato.
 - i diversi tubercoli possono andare incontro a necrosi caseosa: in questo processo necrotico giocano un ruolo fondamentale interferone gamma e TNF. Ricordiamo che:
 - il tubercolo contiene MICOBATTERI VIVI.
 - Va incontro a calcificazione con il tempo.
 - una colliquazione significativa può portare alla formazione di una FISTOLA BRONCHIALE e di una CAVERNA POLMONARE: anche l'intero processo di fistolizzazione può, in alcuni casi, andare incontro a CALCIFICAZIONE.
 - Diffusione del bacillo generalmente in sede:
 - intrapolmonare per via bronchiale: la malattia si autodiffonde nell'organismo. Generalmente si verificano delle APICITI: l'apice polmonare è particolarmente soggetto a questo tipo di fenomeni a causa della scarsa vascolarizzazione.
 - sistemica per via linfatica e quindi ematica.
 - diffusione all'ambiente esterno, si parla in questo caso di tubercolosi aperta.

Se il granuloma si forma a livello cutaneo generalmente si forma un'ulcera.

Fenomeni associati al micobatterio della tubercolosi sono:

- **FENOMENO DI COCK:** necrosi emorragica a livello del punto di inoculo

dell'antigene tubercolare in una cavia immunizzata, il processo è mediato da interferone gamma e TNF. Ricordiamo che:

- Il gamma interferone stimola la fagocitosi e provoca indirettamente la uccisione di batteri grande quantità.
- La reazione sistemica è presente in maniera più o meno significativa.
- La guarigione avviene in 2-3 settimane.
- REAZIONE DI MANTOUX: inoculazione di antigene purificato del micobatterio molto diluito al fine di evocare una reazione localizzata non pericolosa nelle persone immunizzate.

L'eventuale SVILUPPO DELLA TUBERCOLOSI POST PRIMARIA è un processo caratteristicamente AUTOENDOGENO: un calo delle difese immunitarie del paziente provoca la riattivazione del bacillo di cock presente nel tubercoloma primario e la reinfezione.

LA SIFILIDE:

altra patologia granulomatosa molto nota, possiamo dire che si sviluppa in questo modo:

- INGRESSO DEL PATOGENO cui seguono immediatamente:
 - moltiplicazione in situ.
 - diffusione per via LINFATICA ED EMATICA: l'organismo impreparato non risponde adeguatamente alla infezione locale e il batterio si porta nel sangue dando una batteriemia, non una setticemia.
- DOPO TRE SETTIMANE si forma il SIFILOMA PRIMARIO: piccola ulcera dura e granulosa localizzata a livello della regione di contatto con il patogeno. Il processo del sifiloma primario si sviluppa in due fasi:
 - ulcerazione: il batterio ritorna alla sua sede di infezione dove sono presenti in questo caso cellule del sistema immunitario attive, la reazione immunitaria che ne consegue porta alla formazione della piccola ulcera non dolente e non dolorabile.
 - Guarigione che si verifica sempre e comunque e che risulta, a livello LOCALE COMPLETA.
- DOPO SEI SETTIMANE i batteri diffusi nell'organismo danno vita ad una SIFILIDE SECONDARIA che si manifesta come un esantema dotato di:
 - roseole.
 - papule.
 - secrezione settica.

L'esantema si sviluppa su tutto il corpo comprese le piante dei piedi e delle mani.

- DOPO ALCUNI ANNI si possono avere dei fenomeni di SIFILIDE TERZIARIA caratterizzati da granulomi perivascolari che evolvono in:
 - GOMME NECROTICHE.
 - CICATRICI.

si possono avere dei problemi associati a quella che viene definita aortite luetica o granulomi cerebrali che evolvono, normalmente, verso la fibrosi e la cicatrizzazione.

ALTRE PATOLOGIE GRANULOMATOSE:

- SARCOIDOSI: in questo caso non è presente necrosi all'interno del granuloma.
- LEBBRA.
- GRANULOMA REUMATICO: tipicamente causato dagli streptococchi.
- NODULO REUMATOIDE.
- LINFOGRANULOMA VENERO.
- GRANULOMA MELITENSE.

- GRANULOMA DELLA MORVA causato dal bacillus mallei.
- INFEZIONI DA PROTOZOI.
- ACTINOMICOSI.
- RINOSCLEROMA.
- MALATTIE TROPICALI quali infezioni da:
 - ifomiceti.
 - blastinomiceti.
 - sporotricum.

Ogni infezioni granulomatosa presenta poi dei caratteri istopatologici propri distinguibili a livello anatomopatologico.

LA JALINOSI:

con il termine JALINIOSI si indica un quadro istologico aspecifico CARATTERIZZATO DALLA PRESENZA DI UN MATERIALE OMOGENEO ROSA ALLA COLORAZIONE CON EMATOSSILINA EOSINA la cui collocazione può essere sia intra che extra cellulare. Possiamo dire che questo quadro istologico:

- indica una reazione dell'organismo simile a quella cicatriziale anche se non sempre.
- Nella fibrosi caratteristica dei granulomi da corpo estraneo di tipo tossico si riscontra comunemente.
- Dal punto di vista molecolare indica la presenza di PROTEINE.

LA JALINOSI CELLULARE:

si tratta di un fenomeno che si riscontra:

- nelle cellule del tubulo prossimale del rene nel momento in cui vi sia una proteinuria: si tratta di inclusioni amorfe che si accompagnano al danno tubulare.
- Nelle plasmacellule che sintetizzano attivamente anticorpi in grande quantità.
- In caso di alterazioni cellulari in corso di infezioni virali: in questo caso le JALINOSI rappresentano inclusioni di nucleoproteine virali nel citosol e nel nucleo della cellula infetta.
- ialinosi degli epatociti caratteristica dei quadri di alcolismo: oltre alla steatosi che tipicamente si registra in questi pazienti, è possibile riscontrare la presenza di materiale jalino intracellulare, si parla di DEPOSITI DI PRECHERATINA.

LA JALINOSI EXTRACELLULARE:

di fatto è legata alla formazione di collagene a livello extracellulare, si registra:

- tipicamente nel collagene di vecchie cicatrici, prive di fibroblasti in attività.
- Nelle arteriole renali in caso di DIABETE E IPERTENSIONE: si parla di jalinosi delle arteriole renali. Si tratta di sedimenti di proteine plasmatiche filtrate attraverso l'endotelio la cui permeabilità risulta alterata dal quadro patologico sistemico.
- glomeruli renali in seguito a diverse patologie vanno incontro a:
 - alterazione della membrana basale.
 - accumulo di proteine plasmatiche.

si tratta di un danno fibrotico generato principalmente da fenomeni autoimmuni: tali fenomeni hanno specifici pattern di deposito microscopico, ma di fatto portano tutti ad un incremento della permeabilità della membrana del glomerulo e danneggiamento dei processi di filtrazione.

- amiloide: i depositi possono essere in questo caso abbastanza ampi, si tratta di un quadro patologico vero e proprio.

LA AMILOIDOSI:

con il termine AMILOIDE si indica un gruppo di sostanze extracellulari patologiche di natura proteica con caratteristiche morfologiche comuni e collegate a diverse situazioni cliniche.

MORFOLOGIA DELLA AMILOIDOSI:

nel complesso la amiloide risulta caratterizzata da un aspetto:

- **MACROSCOPICO:** il tessuto assume una consistenza proteico fibrosa. La colorazione si esegue con due coloranti:
 - prima TINTURA DI IODIO che dà al tessuto un colore rosso.
 - Quindi ACIDO SOLFORICO che modifica la colorazione rossa in blu-viola.La medesima colorazione viene utilizzata per sostanze ricche di amido e per questo tale sostanza proteica venne definita amiloide.

- **MICROSCOPICA,** nello specifico si possono utilizzare per osservare al microscopio questa sostanza diversi metodi:

- TINTURA DI IODIO E ACIDO SOLFORICO che dà anche a livello microscopico un colore bluastro a questa sostanza.

- EMATOSSILINA EOSINA per la quale risulta visibile al microscopio un tessuto JALINO, AMORFO E ROSA, tipicamente proteico.

- ROSSO CONGO E LUCE POLARIZZATA: si tratta della colorazione ad oggi ancora utilizzata nella diagnosi della amiloidosi. Una volta eseguita una colorazione con ROSSO CONGO di cui la amiloide è particolarmente avida:

- si osserva una birifrangenza verde alla esposizione con la luce polarizzata: la birifrangenza dimostra di fatto come il tessuto presenti una struttura FIBRILLARE e RIFLETTA LA LUCE PROIETTATA.

- test in vivo di BERNHOLD:

- fisiologicamente i tessuti sono molto avidi di rosso congo e a seguito di una iniezione questo composto sparisce rapidamente dal sangue.

- In presenza di amiloidosi, soprattutto sistemica, il rosso congo VIENE ASSORBITO DAL SANGUE AD UNA VELOCITÀ ESTREMAMENTE ELEVATA.

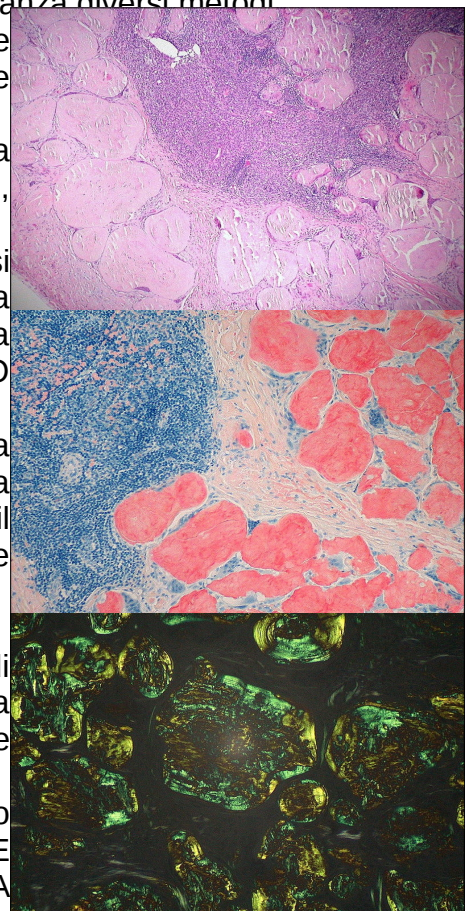
- COLORANTI BASICI quali:

- cristal violetto.

- metil violetto.

- blu di toluidina.

Che normalmente danno ai tessuti colore violastro, DANNO ALLA AMILOIDE UN COLORE ROSA PORPORA: questo è dovuto



Amiloidosi a livello del LINFONODO a diverse colorazioni, dall'alto verso il basso:
-ematossilina e eosina.
-rosso congo.
-rosso congo con esposizione a luce polarizzata.
immagini tratte da wikipedia

alla presenza di mucopolisaccaridi acidi e si parla di METACROMASIA.

- Con coloranti PAS il tessuto risulta PAS POSITIVO: la PAS positività è indice di presenza di GLICOSAMINOGLICANI..
- MICROSCOPICA al microscopio ELETTRONICO, la osservazione al microscopio elettronico di queste formazioni proteiche individua:
 - una componente FIBRILLARE A FOGLIETTO BETA PIEGHETTATO.
 - Una componente PENTAGONALE composta di 5 unità globulari unite a CIAMBELLA. Si parla di COMPONENTE P.

Nel complesso la amiloide risulta formata:

- per il 90% da una componente fibrillare
- per il 10% dalla componente P.
- in piccola parte da glicosaminoglicani che giustificano la PAS POSITIVITÀ e la METACROMASIA come accennato.

L'unica amiloide priva di componente P è la amiloide del sistema nervoso centrale.

IL ROSSO CONGO:

il rosso congo ha la capacità di legarsi specificamente ai SITI DI LEGAME TRA LE COMPONENTI FIBROSE DELLA AMILOIDE: le possibili applicazioni cliniche sono molto significative, associando al rosso congo un composto denaturante abbastanza potente da riuscire a separarne le subunità, POTREBBE GARANTIRNE LA EFFETTIVA ELIMINAZIONE. Il risultato clinico sarebbe molto positivo se si pensa soprattutto al fatto che la amiloide risulta, una volta formatasi, NON RIMUOVIBILE.

CLASSIFICAZIONE DELLA AMILOIDE:

la amiloide può essere classificata fundamentalmente sulla base della sua EZIOLOGIA o sulla base della natura DELLE SUE COMPONENTI PROTEICHE.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA:

elaborata con la scoperta dei diversi casi di amiloidosi, tale classificazione è ancora utilizzata molto spesso:

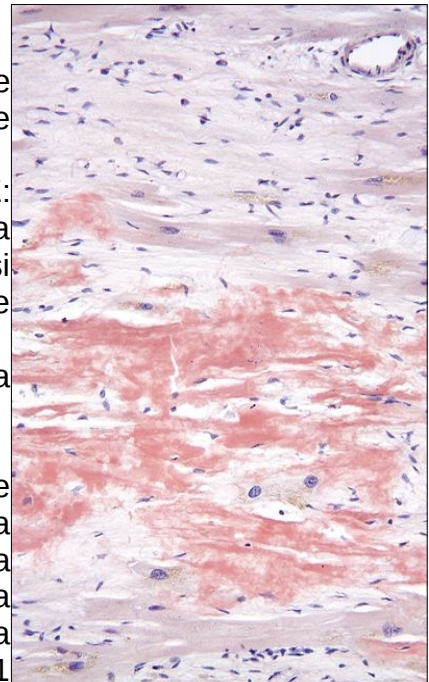
- AMILOIDOSI SECONDARIA la cui causa è, potremmo dire, nota, si verifica a livello di:
 - FEGATO:
 - tra le proteine della fase acuta il fegato produce la AMILOIDE A. La produzione di amiloide A incrementa in caso di infezione o infiammazione: si tratta di una delle proteine che viene quantitativamente MAGGIORMENTE PRODOTTA IN CASO DI INFIAMMAZIONE.
 - il fegato inoltre produce la SOSTANZA P, altra componente fondamentale della amiloide, soprattutto a seguito della stimolazione proinfiammatoria.
 - MILZA.
 - RENE.

Fondamentale a questo proposito è sicuramente la stimolazione epatica de parte della IL6. Le amiloidosi secondarie ad infiammazioni CRONICHE dell'organismo interessano soprattutto gli organi sopra citati con conseguenze anche molto gravi:

- il rene va incontro prima a proteinuria quindi a glomerulosclerosi ed eventualmente ad insufficienza renale.
- la milza perde di funzionalità.
- il fegato diviene spesso insufficiente.

la osteomielite per esempio è una infiammazione dal carattere acuto che perdura anche decenni: generalmente pazienti affetti da questa patologia MUOIONO DI INSUFFICIENZA RENALE INDOTTA DALLA AMILOIDOSI.

- **PRIMITIVA** la cui causa non è nota, interessa soprattutto:
 - **CUORE**, si tratta di una cardiopatia abbastanza comune, genera alterazioni che portano ad:
 - insufficienza cardiaca
 - aritmie: soprattutto se la amiloidosi colpisce l'apparato di trasmissione elettrica del cuore e le strutture nodali.
 - **LINGUA E APPARATO GASTROINTESTINALE**: tutto l'apparato gastrointestinale fino alla mucosa rettale può essere colpito da questi fenomeni, si tratta di una conseguenza abbastanza comune nella forma sistemica della patologia.
 - **NERVI**: forme di amiloidosi associate al sistema nervoso periferico sono abbastanza comuni.
 - **CUTE**.
- **EREDITARIA FAMILIARE**, generalmente queste forme colpiscono popolazioni mediorientali. Una patologia più tipicamente mediterranea è la febbre mediterranea familiare, associata in modo significativo alla amiloidosi: si tratta di una patologia autoinfiammatoria caratterizzata dalla produzione di elevati livelli di IL1 cui consegue la formazione di altre citochine proinfiammatorie. Il gene modificato in questa malattia codifica per la PIRINA una proteina che induce la sintesi di citochine infiammatorie e quindi il deposito di amiloide in modo analogo a qualsiasi quadro di infiammazione persistente nel tempo.
- **FORME ORGANO SPECIFICHE**: si tratta di forme limitate ad un dato organo, nello specifico:
 - cervello.
 - Cuore.
 - Articolazioni.
 - organi endocrini.
 - Cute.
 - Polmone.
 - Nervi.



Amiloidosi cardiaca: la sostanza rosso rosacea, colorata con rosso congo, ha invaso il tessuto.

[immagine tratta da wikipedia](#)

In questo caso la amiloide si forma direttamente nella sua sede di deposito.

EZIOLOGIA DELLA AMILOIDOSI SECONDARIA:

il deposito di amiloide soprattutto a livello epatico si forma a seguito di **MALATTIE INFIAMMATORIE o INFETTIVE CRONICHE** quali:

- malattie reumatiche come la arterite reumatoide: nel caso specifico la amiloidosi colpisce circa il 3% dei malati di artrite reumatoide e risulta significativa dal punto di vista clinico nella metà dei casi.
- malattie del collagene.
- **TUBERCOLOSI** soprattutto per quanto riguarda le forme intermedie che presentano una **DURATA MOLTO CONSISTENTE NEL TEMPO**: gli antibiotici sono sufficienti generalmente ad arginare l'infezione, tuttavia il quadro infiammatorio protratto nel tempo porta alla formazione di una amiloidosi renale e alla morte del

paziente.

- OSTEOMIELETTI.
- MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI come la colite ulcerosa.
- Alcune forme di amiloidosi sistemica da infiammazione si associano ad alcuni tumori di derivazione non mieloide: il carcinoma renale e linfoma di Hodgkin sono sicuramente i più coinvolti.

questo tipo di fenomeno NON SI VERIFICA MAI IN ASSOCIAZIONE A:

- LES lupus eritematoso sistemico.
- MORBO DI CROHN.

CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE:

attraverso l'indagine immunoistochimica è stato possibile determinare le caratteristiche molecolari delle diverse forme di amiloidosi esistenti, di fatto anche questa classificazione presenta una base eziologica, tuttavia risulta maggiormente centrata sulla presenza di proteine alterate o native.

PROTEINE ALTERATE:

- IL FEGATO in caso di patologie croniche produce una proteina detta SERUM AMILOID A, questa proteina, una volta escreta, riduce le sue dimensioni da 18.000 a 8.000 dalton e tende a depositarsi.
- IL MIELOMA come noto è il risultato della trasformazione neoplastica di PLASMACELLULE, tali plasmacellule producono una enorme quantità di IMMUNOGLOBULINE dotate di CATENE, almeno principalmente, LAMBDA: il deposito di queste catene porta alla formazione della AMILOIDE L.
 - generalmente il problema legato al MIELOMA è tanto consistente che LA AMILOIDOSI È RELATIVAMENTE IMPORTANTE DAL PUNTO DI VISTA CLINICO.
 - in associazione a questa patologia si registra una PROTEINURIA detta PROTEINURIA DI BANCE JONES: alla reazione di rivanol questa particolare proteinuria tende a SCOMPARIRE SE LE URINE VENGONO PORTATE A TEMPERATURE MAGGIORMENTE ELEVATE, e la nubecola si dissolve.

Una forma di amiloidosi sistemica si verifica nel 5-15% dei malati di mieloma multiplo: in linea generale nei pazienti con mieloma multiplo conclamato la problematica primaria è, come accennato, sicuramente la neoplasia, la eventuale formazione di depositi di amiloide non influisce in modo significativo sulla sopravvivenza del soggetto. In alcuni pazienti, tuttavia, la principale manifestazione dell'incremento della produzione di immunoglobuline è proprio la formazione della amiloide mentre la massa tumorale risulta relativamente sviluppata e aggressiva.

- AMILOIDOSI SISTEMICA SENILE: nelle persone anziane i depositi di amiloide, seppur limitati, sono NORMALMENTE PRESENTI, questo avviene normalmente a causa della sostituzione di un amminoacido della albumina che tende a depositarsi formando AMILOIDE S o PREALBUMINA.
- AMILOIDOSI CEREBRALE: un recettore di membrana detto APP amiloid precursor protein, caratteristico delle cellule del sistema nervoso centrale, aggredito da dati enzimi, come discusso in seguito, sarebbe alla base della formazione della AMILOIDE β che si deposita a livello dell'encefalo. La APP risulta codificata a livello del CROMOSOMA 21 e risulta iperespressa, dando vita a depositi di amiloide:
 - NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER.
 - NEI BAMBINI DOWN.

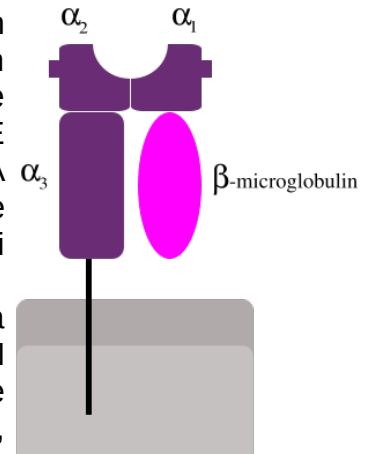
Ricordiamo che in un cervello senile normoconformato si possono formare dei

depositi di amiloide.

PROTEINE NON ALTERATE:

anche proteine non alterate possono dare vita a depositi di amiloide nelle diverse strutture del nostro corpo, alcuni esempi sono:

- **beta 2 MICROGLOBULINA:** si tratta della componente labile dell'MHC di classe II che normalmente si associa ad esso in modo non covalente, NEGLI EMODIALIZZATI tale proteina, che non oltrepassa le membrane di dialisi e non può essere escreta con le urine, AUMENTA LE SUE CONCENTRAZIONI EMATICHE E TENDE A DEPOSITARSI FORMANDO AMILOIDE. Nel paziente dializzato la formazione di depositi di amiloide è quindi praticamente sempre presente.
- **CISTATINA**, tale proteina si associa ad una patologia detta **EMORRAGIA CEREBRALE EREDITARIA CON AMILOIDOSI**: la cistatina C, presente sia nel plasma che nel liquor, in questi pazienti si deposita formando amiloide, il quadro emorragico risulta molto grave.
- **AMILOIDE ENDOCRINA**, si tratta di una amiloide che si forma tipicamente:
 - per depositi di **CALCITONINA** prodotta soprattutto dal carcinoma midollare della tiroide.
 - per depositi di **CATENE BETA DELLA INSULINA** come avviene nel diabete di tipo **SECONDO** durante la fase di iperinsulinemia.
 - per depositi di **GH** in caso di tumori della adenoipofisi.
- **AP amyloid P component**: in questo caso la amiloidosi deriva specificamente dal deposito della **SAP**, una pentrassina plasmatica.



A prescindere dalla natura del deposito, i **GLICOSAMINOGLICANI** SONO SEMPRE PRESENTI.

SVILUPPO DELLA AMILOIDOSI:

normalmente la amiloidosi è preceduta da alterazioni cellulari, specialmente a livello **EPATICO E SPLENICO**, che ne giustificano la formazione. Dal punto di vista sperimentale sono numerose le sostanze che possono indurre la produzione di amiloide o limitarne la formazione, questo ha fatto sì che fosse possibile osservare **COME LA AMILOIDE SI FORMI PRIMA A LIVELLO INTRACELLULARE E POI A LIVELLO EXTRACELLULARE**; nello specifico possiamo distinguere un processo di questo tipo:

- inizialmente si osserva una **IPERPLASIA** delle **CELLULE RETICOLARI**, i macrofagi.
- Con il tempo le **CELLULE MACROFAGICHE DIVENTANO PAS POSITIVE**.
- Infine si assiste alla **COMPARSA DI AMILOIDE EXTRACELLULARE**.

LA TEORIA DI COHEN:

si tratta della teoria che giustifica in qualche modo la formazione della miloide extracellulare e delle sue caratteristiche:

- aumento della concentrazione plasmatica o locale di sostanza amiloidogena.
- i macrofagi locali del tessuto **FAGOCITANO TALE SOSTANZA** e tentano di **DEGRADARLA** alterandola.
- Il deposito di amiloide formatosi risulta esagerato in quantità rispetto alla capacità di smaltimento dei macrofagi locali **CHE MUOIONO**: con la loro apoptosi si forma questa sostanza **INSOLUBILE E PARZIALMENTE DIGERITA**, impossibile da

rimuovere.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO PROTEICO E AMILOIDOSI:

normalmente le proteine mal conformate vengono degradate:

- all'interno delle cellule dai PROTEOSOMI.
- All'esterno delle cellule dai MACROFAGI.

A prescindere dalla origine della proteina che forma l'amiloide, sia essa una proteina normale quindi o una proteina mutata, non è sufficiente che questa venga prodotta in elevate quantità per formare depositi di amiloide, deve essere presente **CONCOMITANTEMENTE UN DEFICIT RELATIVO AL SUO SMALTIMENTO** che può essere associato a:

- deficit di smaltimento veri e propri.
- Deficit della proteina che, seppur normale nelle sue altre funzioni, non è compatibile con i processi di smaltimento sopra descritti.

L'ALZHEIMER:

la comparsa di depositi di amiloide a livello encefalico è solo una delle numerose manifestazioni della malattia di Alzheimer ma risulta clinicamente piuttosto significativa. Il quadro di amiloidosi cerebrale è comune almeno a tre diverse patologie:

- Alzheimer dove le formazioni di amiloide sono piuttosto precoci.
- Trisomia del 21 o morbo di Down: in questo caso la amiloidosi è responsabile della demenza caratteristica del bambino.
- Demenza senile di tipo Alzheimer: il fenomeno è il medesimo associato alla malattia di Alzheimer vera e propria, ma si presenta tardivamente, con l'età avanzata.

LE ALTERAZIONI:

nello specifico le alterazioni che si manifestano sono le seguenti:

- **ANGIOPATIA DA AMILOIDE CEREBRALE:** si tratta di un quadro non esclusivo dei malati di alzheimer, si ritrova in anziani anche non dementi.
- **PLACCHE NEURITICHE.**
- **AMMASSI NEUROFIBRILLARI DI AMILOIDE** che si formano all'interno dei pirenofori neuronali.

β 4 PROTEINA:

la β A 4 PROTEINA induce la produzione di OSSIDO NITRICO da parte della NEUROGLIA, il sistema immunitario macrofagico caratteristico dell'encefalo. La reazione macrofagica della microglia quindi sembra contribuisca:

- al deposito della amiloide, come vedremo.
- al danno cerebrale indotto dalla patologia.

Questa fondamentale costituente della amiloide cerebrale subisce un processo di produzione di questo tipo:

- viene sintetizzata nel reticolo endoplasmico.
- passa nel GOLGI
- viene esposta sulla superficie della membrana.

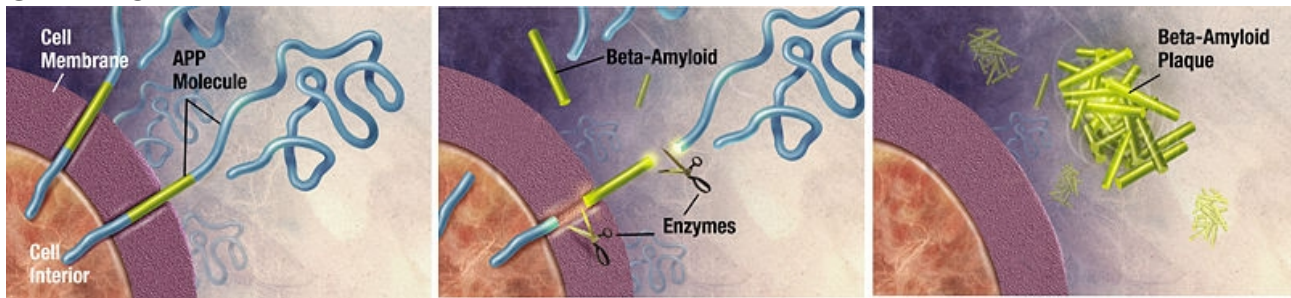
Fisiologicamente tre enzimi si occupano del metabolismo di questa proteina:

- α secretasi.
- β secretasi
- γ secretasi

dette anche CAVEOLINE, enzimi correlati alla formazione di vescicole di fagocitosi. Le caveoline hanno la capacità di legare e recidere la parte esterna della proteina β4:

- liberando nell'ambiente il PRECURSORE DELLA AMILOIDE P.
- lasciando adesa alla membrana una parte della proteina che viene RIASSORBITA.

Sembra che QUESTE TRE SECRETASI PRESENTINO DELLE ALTERAZIONI GENETICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ALZHEIMER.



APO E 4:

si tratta di una apoproteina strettamente correlata alla malattia di Alzheimer: sembra che in sua presenza incrementino notevolmente i livelli di deposito di amiloide.

MALATTIE DA PRIONI:

le malattie da prioni vengono generalmente considerate come delle forme di AMILOIDOSI LOCALIZZATA ad eziologia che potremmo definire INFETTIVA. I prioni sono DEGLI AGENTI PATOGENI PROTEICI TRASMISSIBILI E INFETTIVI che possono provocare:

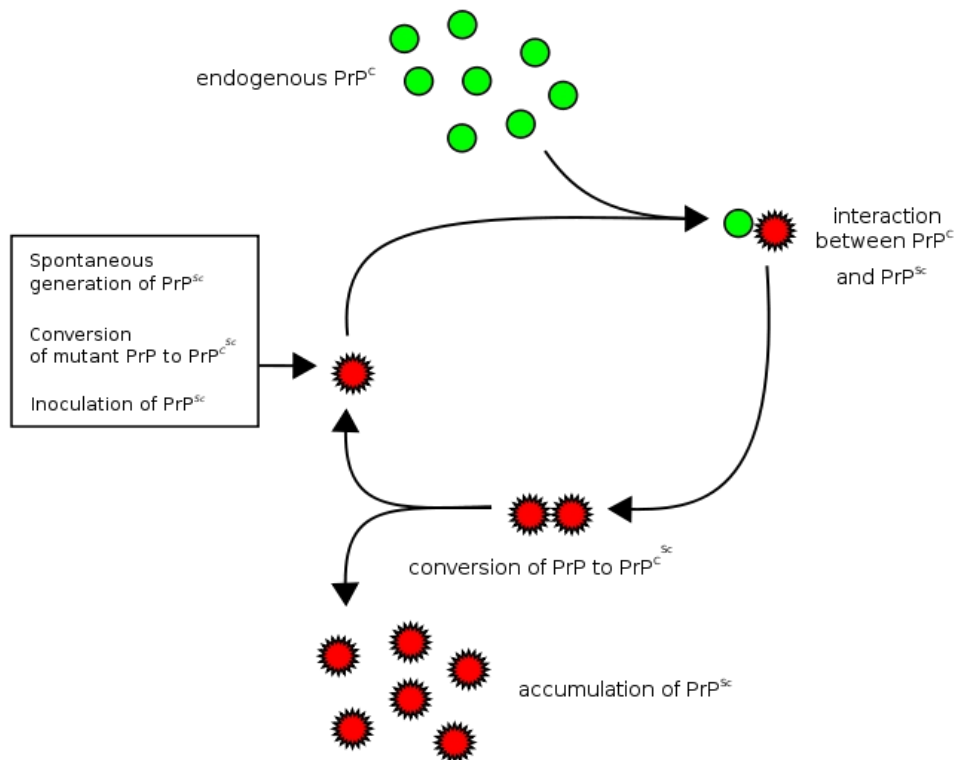
- malattia di Crutzfeld Jacob: sicuramente la malattia maggiormente diffusa in questa categoria di patologie, colpisce circa 1 individuo ogni milione di persone e contribuisce al 90% delle patologie da prioni.
- Malattia di Gestramann straussler.
- Fatal familiar insomnia.
- Kuru.

EZIOLOGIA:

la patologia è causata da PROTEINE PRIONICHE ALTERATE: la proteina prionica normale, detta PrP_c, presenta una struttura tipicamente ad alfa elica e diviene proteina infettiva, detta PrP_{sc}, unicamente se questa viene sconvolta e conformata a beta foglietto; con la mutazione la proteina acquisisce RESISTENZA ALLE PROTEASI TISSUTALI e acquisisce CAPACITÀ INFETTIVA.

- La trasformazione fisiologica della proteina in proteina infettiva è un processo lentissimo e non da generalmente problematiche di natura infettiva.
- I casi familiari di malattie da prioni sono da imputarsi ad una instabilità della proteina stessa che muta spontaneamente ad una velocità piuttosto elevata; il gene coinvolto è il gene PRNP che codifica per la proteina prionica.

La proteina prionica mutata ACQUISISCE LA CAPACITÀ DI DEFORMARE LE STRUTTURE PROTEICHE PRIONICHE CIRCOSTANTI e di conseguenza LA PATOLOGIA SI AGGRAVA RAPIDAMENTE.



LE MALATTIE DA PRIONI:

CRUTZFELD JACOB DISEASE:

sicuramente la patologia più comune, esiste in due forme:

- FAMILIARE legata a mutazioni di PRNP.
- ACQUISITA, sono note le cause iatrogene di trasmissione di questa patologia:
 - trapianto di cornea.
 - Impianto di elettrodi profondi.
 - Somministrazione di preparati di GH da cadavere.

Dal punto di vista clinico si manifesta con:

- inizialmente con un sottile alterazione dei processi della memoria e del comportamento in generale.
- Procede rapidamente verso una demenza sempre più evidente e invalidante.
- Porta generalmente alla morte in meno di 7mesi, alcuni pazienti sono sopravvissuti oltre questo termine mostrando delle evidenti atrofie della sostanza grigia.

VARIANT CRUTZFELD JACOB DISEASE:

si tratta di una encefalopatia spongiforme simile alla malattia di crutfeld jacob ma che caratteristicamente colpisce pazienti di tutte le età, anche giovani, con una sintomatologia grave ma meno evidente rispetto a quella della patologia di Crtfeld Jacob normale: diversi studi hanno associato questo quadro patologico alla ENCEFALOPATIA SPONGIFORME BOVINA.

FATAL FAMILIAR INSOMNIA:

patologia associata in modo specifico ad una mutazione del gene PRNP, mutazione peraltro molto simile a quella registrata nella CJD, si caratterizza per un quadro patologico di questo tipo:

- DISTURBI DEL SONNO.
- ATASSIA.

Giordano Perin; patologia generale 13: amiloidosi

- DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO.
- STATO STUPOROSO.
- COMA.

Generalmente la patologia porta alla morte nell'arco di 3 anni.

KURU:

patologia ormai scomparsa e caratteristica un tempo delle regioni della Nuova Guinea, si trasmette per cannibalismo delle strutture nervose; si sviluppa in questo modo:

- difficoltà deambulatoria che evolve ad atassia.
- Demenza.
- Porta alla morte in 4-24 mesi.

GERSTMANN STRAUSSLER DISEASE:

si tratta di una encefalopatia spongiforme molto simile alla encefalopatia spongiforme bovina, è chiaramente trasmissibile.

LA ANGIOPATIA DIABETICA

La maggior parte dei disturbi e delle cause di morte associati al diabete non sono dovuti tanto alla iper o ipo glicemia indotta dalla patologia, quanto piuttosto alla ANGIOPATIA: il diabete è un fattore di rischio fortissimo di aterosclerosi. Nel paziente diabetico è normale trovare angiopatie anche gravi quali:

- ARTERIOPATIA DIABETICA.
- ATEROSCLEROSI.
- MICROANGIOPATIA DIABETICA.

LA ANGIOPATIA DIABETICA:

si tratta di una patologia che di fatto interessa alcune regioni dell'organismo in modo maggiormente specifico:

- LA RETINA per cui il paziente va incontro a riduzione del visus in modo costante nel tempo.
- I GLOMERULI E LA MIDOLLARE RENALE le cui conseguenze portano alla insufficienza renale.
- CUTE: in questo caso si formano delle ulcerazioni, soluzioni di continuo che non tendono alla guarigione, a causa della insufficiente vascolarizzazione locale.
- MUSCOLI SCHELETRICI: interi fasci della muscolatura si possono assottigliare in misura molto considerevole.
- VASA NERVORUM: sono alla base di disturbi nevritici molto fastidiosi e gravi. Tipicamente provocano:
 - dolore.
 - Formicolii.
 - ipersensibilità termica.
 - Ipersensibilità dolorifica.Sicuramente molto frequente è la DISESTESIA cioè sensazione di formicolii.
- VASI PLACENTARI: in occasione di gravidanze la angiopatia diabetica può dare problemi molto seri.

LA QUALITÀ DEL DANNO:

dal punto di vista anatomofunzionale vengono colpiti dalla angiopatia diabetica:

- ARTERIOLE che presentano in questo caso una arteriolosclerosi di tipo JALINO.
- CAPILLARI che presentano:
 - un ispessimento PAS positivo della membrana basale legato ad UN INCREMENTO DEL DEPOSITO DI COLLAGENE DI TIPO IV.
 - aumento della permeabilità capillare per riduzione della componente di PEPTIDOGLICANI: la jalinosi potrebbe proprio essere legata allo stravasamento proteico caratteristico di queste componenti.
- RETINA indagabile dal punto di vista anatomico con un OFTALMOSCOPIO, possiamo riscontrare in questa sede la presenza di quadri simili a quelli descritti in precedenza aggravati dalla particolare sede in cui si manifestano:
 - una forte arteriolosclerosi jalina.
 - ispessimento della membrana basale e dei capillari.
 - degenerazione dei periciti: queste cellule sono fondamentali nel regolare il metabolismo del vaso e la sua permeabilità. Questi periciti sono inoltre molto sensibili agli AGEs advanced glycation end products, tipicamente prodotti in corso di patologia diabetica.

- microaneurismi: visibili a livello oculare possono essere molto gravi.
- cotton wool spots: letteralmente “batuffoli di ovatta”, si tratta del risultato dell'incremento della permeabilità vascolare che si traduce in uno stravasamento di liquidi, assume una colorazione biancastra e a forma di batuffolo di cotone.
- shunts arterovenosi.
- retinopatia proliferativa cioè la proliferazione vasale a partire dalle venule dell'occhio cui segue un fenomeno di fibrosi. Sostanzialmente:
 - si forma un nuovo tratto angiogenetico che si affonda nelle parti extraretiniche normalmente non vascolarizzate.
 - si occlude.
 - Cicatrizza.Portando ad un calo della lucidità delle superfici.
- emorragie: differiscono per il colore scuro dai cotton wool spots in quanto questi ultimi sono privi di cellule e globuli rossi.
- NEFROPATIA DIABETICA: il danno a livello dei vasi delle strutture renali si estrinseca tipicamente con la proteinuria. Il danno a livello glomerulare si traduce fondamentalmente in:
 - INCREMENTO DELLA PRESSIONE TRANSCAPILLARE INTRAGLOMERULARE.
 - ALTERAZIONE DELLE CARICHE ELETTRICHE.
 - IPERTROFIA GLOMERULARE.
 - DISTACCO DELLE CELLULE EPITELIALI VISCERALI.
 - MODIFICA DELLA POROSITÀ DELLA MEMBRANA BASALE DEL GLOMERULO.
 - ALTERAZIONE DELLO SLIT PORE.Le alterazioni possibili sono quindi molto varie e diverse.

PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE:

la maggior parte delle complicanze legate al diabete è dovuta a due fattori fondamentali:

- AUMENTO DEL GLUCOSIO che produce AGEs, advanced glycated end products, molto pericolosi e dannosi.
- ALTERAZIONI EMODINAMICHE che portano alla produzione di fattori attivi a livello vasale e a livello metabolico:
 - ANGIOTENSINA II.
 - ENDOTELINA.
 - VASOPRESSINA.
 - OSSIDO NITRICO.
 - PROSTAGLANDINE.

I fattori prodotti hanno inoltre la capacità di scatenare la produzione di:

- FATTORI DI CRESCITA
- CITOCHINE TRA CUI:
 - TGF beta: fattore capace di indurre fenomeni di sclerosi notevoli.
 - ALTRI FATTORI molto importanti soprattutto interleuchinici che favoriscono lo stato infiammatorio dell'organismo.

CHE PORTANO AD UN INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI MATRICE EXTRACELLULARE e quindi:

- GLOMERULOSCLEROSI.
- FIBROSI INTERSTIZIALE.
- ALBUMINURIA.

AGE:

si tratta di fattori prodotti con il tempo, nell'arco di settimane, a partire da modificazioni del metabolismo del glucosio; tali fattori presentano:

- un potere GLICOSILANTE MOLTO SIGNIFICATIVO.
- Un potere OSSIDANTE.
- Un potere di ATTIVAZIONE CITOCHINICO.

QUESTI FATTORI, tramite la produzione di TGF beta, HANNO LA CAPACITÀ DI INCREMENTARE I PROCESSI DI GLOMERULOSCLEROSI.

EMOGLOBINA GLICATA:

Tra gli AGE sicuramente il più noto è la EMOGLOBINA GLICOSILATA: si tratta di un indice fondamentale dell'andamento della glicemia nel tempo in quanto l'emoglobina subisce fenomeni di glicosilazione unicamente nel caso in cui i livelli di glucosio nel sangue permangano elevati abbastanza a lungo.

ACE:

recenti scoperte hanno determinato che nei pazienti DIABETICI A LIVELLO GLOMERULARE INCREMENTA LA ESPRESSIONE DI ACE o angiotensin converting enzyme: tramite processi di immunofluorescenza è stato possibile evidenziare la presenza di questo fattore. La attività della angiotensina II, prodotta da ACE a partire dalla angiotensina I, ha effetti deleteri sul glomerulo renale:

- in associazione a:
 - fattori infiammatori.
 - AGEs, misurati principalmente tramite la emoglobina glicosilata.

STIMOLA I MACROFAGI LOCALI E TRAMITE ESSI LE CELLULE MESANGIALI a formare FIBROBLASTI CHE PRODUCONO MATRICE EXTRACELLULARE incrementando la fibrosi del tessuto renale.

- Danneggia direttamente i processi di filtrazione renali PER IL SUO EFFETTO IPERTENSIVO.

IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA:

Alla luce di quanto evidenziato quindi LA TERAPIA PUÒ ESSERE IMPOSTATA IN DUE SENSI:

- CONTROLLO DELLA GLICEMIA e della DIETA nel tentativo di abbassare la produzione di AGEs.
- SOMMINISTRAZIONE DI ACE INIBITORI che inibiscono la produzione di ANGIOTENSINA II e favoriscono la salute del rene.

MALATTIE DELLE ARTERIE

le arteriopatie possono essere schematizzate in una lista di questo tenore:

- **ARTERIOSCLEROSI** che indica in linea generale un indurimento o irrigidimento della parete della struttura vasale. Con il termine arteriosclerosi si indicano generalmente tre quadri patologici:
 - **ATEROSCLEROSI** caratterizzata dalla formazione di ateromi.
 - **SCLEROSI CALCIFICA DELLA TONACA MEDIA o DI MONKEBERG.**
 - **ARTERIOLOSCLEROSI** che interessa le arterie di calibro minore.
- **ARTERITI.**
- **TUMORI VASCOLARI.**

ARTERIOSCLEROSI:

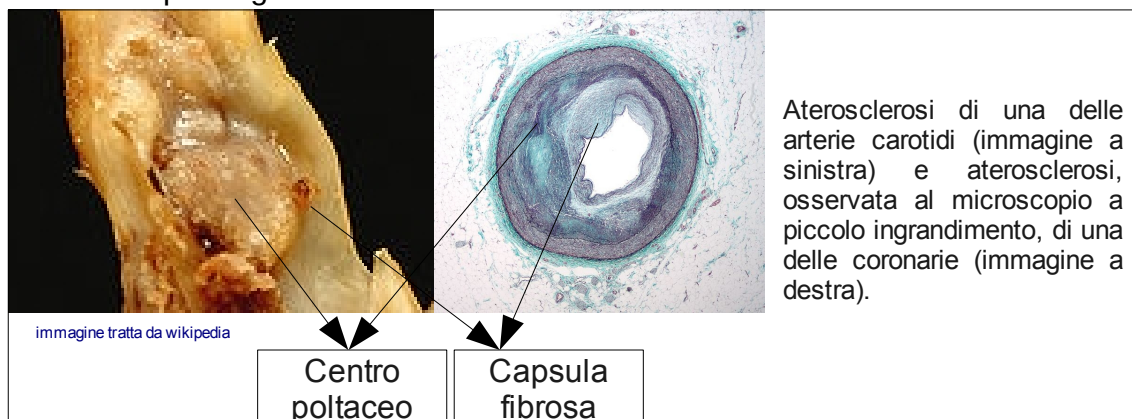
il termine arteriosclerosi indica in generale, come accennato, la sclerosi di vasi arteriosi di diverso calibro.

ATEROSCLEROSI:

si tratta di una malattia delle arterie di grosso e medio calibro a localizzazione intimale:

- colpisce fondamentalmente la aorta e le sue diramazioni, nelle arterie periferiche, come la arteria brachiale, non si trova.
- la tonaca media non viene in alcun modo interessata, è interessata solo la tonaca intima.

La lesione anatomopatologica rilevabile è L'ATEROMA.



EVOLUZIONE DELLE PLACCHE ATEROSCLEROTICHE:

l'ateroma di fatto evolve in quadri patologici via via più gravi:

- **CONFLUENZA:** le placche si allargano e confluiscono tra di loro.
- **PROTRUSIONE NEL LUME VASALE FINO ALLA STENOSI e alla INSUFFICIENZA VASCOLARE.**
- **INGROSSAMENTO VERSO LA TONACA MEDIA** che non viene mai infiltrata, può portare:
 - prima a **COMPRESSIONE** della tonaca media soprattutto nei grandi vasi dove la pressione del sangue è molto consistente.
 - **ATROFIA** della tonaca media dovuta alla apoptosi cellulare indotta dalla pressione esercitata dall'ateroma.

COMPLICAZIONI DELLE PLACCHE ATEROSCLEROTICHE:

con il tempo e con lo stress infiammatorio e pressorio la placca aterosclerotica può andare incontro a processi di:

- **CALCIFICAZIONE:** soprattutto se le placche hanno subito fenomeni di confluenza, possono andare incontro a fenomeni di calcificazione per cui il vaso si irrigidisce in modo molto considerevole. Ci si aspetta a causa di questa perdita di elasticità:
 - una scomparsa dell'effetto windkessel.
 - Un incremento della pressione differenziale legato a:
 - un incremento della pressione sistolica che, non sfogando nella elasticità della parete aortica, incrementa in modo relativamente consistente.
 - un calo della pressione diastolica che, non essendo favorita dal ritorno elastico della parete, diventa piuttosto bassa.
 - attenuazione dell'onda sfigmica che non si percepisce molto a livello periferico.
- **ULCERAZIONE DELLA PLACCA:** la ulcerazione della placca dà vita ad un fenomeno trombotico che può portare, soprattutto se si verifica in arterie di piccolo calibro, alla ostruzione del lume e al peggioramento della condizione di stenosi fino all'infarto.
- **TROMBOSI:** il trombo formatosi in corrispondenza dell'ateroma può staccarsi ed embolizzare. Il fenomeno in questione:
 - risulta molto importante a livello per esempio delle biforcazioni carotidee.
 - A livello cardiaco generalmente, essendo i vasi molto piccoli, non si hanno evidenze cliniche particolarmente significative.
- **EMORRAGIA:** all'interno della placca aterosclerotica, a seguito della ulcerazione, si possono avere fenomeni di questo tipo:
 - emorragia INTERNA ALLA PLACCA che ne porta allo scollamento della stessa dalla tonaca intima e ne incrementa la protrusione fino a OCCLUSIONE IL VASO.
 - in un numero molto frequente di casi, L'EMORRAGIA DELLA PLACCA ORIGINA DA UN FENOMENO EMORRAGICO DEI VASA VASORUM che di fatto ha un effetto altrettanto deleterio.

Il 70% delle morti per infarto del miocardio risulta da fenomeni trombotico emorragici di questo tipo: una terapia anticoagulante somministrata a questi pazienti può risultare quindi deleteria.

- **ANEURISMI:** a causa dell'indebolimento della tonaca media si possono formare delle formazioni aneurismatiche lungo la parete del vaso. La formazione di un aneurisma è chiaramente maggiormente probabile in corrispondenza di GROSSI VASI come previsto dalla legge di La Place: LA TENSIONE È DIRETTAMENTE PROPORZIONALE AL RAGGIO DEL VASO MOLTIPLICATO PER LA PRESSIONE AL SUO INTERNO. Dal punto di vista chirurgico inoltre è importante ricordare il fatto che la dilatazione dell'aneurisma può essere entro certi limiti controllata senza intervenire d'urgenza, superati tali limiti, la condizione diventa potenzialmente mortale in tempi molto molto rapidi.



Aneurisma di una arteria coronaria.

immagine tratta da wikipedia

- Possiamo distinguere diversi tipi di aneurismi:
 - aneurismi FUSIFORMI renali possono essere distinti sulla base della localizzazione rispetto alla arteria renale.
 - aneurismi da sifilide terziaria sono invece SACCIFORMI, tipicamente aortici.
 - aneurismi dell'ESAGONO DI WILLIS in particolare la arteria comunicante anteriore: un aneurisma in questa sede è molto grave anche se operabile e contenibile.

DANNI PROVOCATI DALLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA:

il danno mediato dalla patologia arteriosclerotica può essere più o meno grave a seconda dell'organo che interessa, sicuramente gli organi maggiormente colpiti sono:

- CUORE dove l'aneurisma provoca fenomeni di:
 - ischemia acuta.
 - remodeling su base ischemica o miocardiosclerosi: si tratta dei fenomeni di rimodellamento associati a fenomeni necrotico apoptotici che portano di fatto ad un peggioramento della situazione.
- CERVELLO dove possiamo avere:
 - TIA transitoria ischemic attack: il vaso non è in questo caso occluso, ma la stenosi associata ad un evento contingente, come un calo pressorio indotto da una terapia antipertensiva, determina una ischemia acuta. Si accompagna a manifestazioni evidenti come convulsioni e simili, ma non è permanente.
 - ischemia acuta: una intera zona dell'encefalo va in necrosi colliquativa.
 - encefalopatia ischemica: il parenchima viene sostituito con materiale fibroso.
- ARTI INFERIORI dove si possono avere:
 - ischemia acuta fino alla occlusione della arteria.
 - gangrena: necrosi ischemica grave.
 - claudicatio: l'arto inferiore richiede una irrorazione tanto maggiore quanto è lo stato di moto e attività, una stenosi parziale di conseguenza si manifesta con un dolore crampiforme dovuto alla mancata ossigenazione del distretto locale. Si parla di CLAUDICATIO INTERMITTENS per cui il paziente cammina male a intervalli la cui entità è determinata dal grado della ostruzione arteriosa.
- AORTA ADDOMINALE:
 - rottura di un aneurisma.
 - claudicatio mesenterica: occlusione parziale della arteria mesenterica, si verifica generalmente in fase digestiva quando la quantità di sangue richiesta dall'apparato digerente è notevole. Se ad una fase digestiva impegnativa si associa per esempio una attività fisica per cui è necessario un sequestro periferico di sangue, si avverte un forte dolore a livello addominale. Si tratta di fenomeni abbastanza rari in quanto le due arterie MESENTERICA INFERIORE E SUPERIORE anastomizzano e suppliscono alle eventuali deficienze.

IL FURTO DI SANGUE:

un distretto che presenta un ramo stenotico presenta generalmente un microcircolo a valle estremamente dilatato al fine di accogliere la quantità di sangue necessaria alla sopravvivenza del tessuto: la compliance del microcircolo quindi, supplisce alle necessità del tessuto. Nel momento in cui il tessuto in questione sia posto sotto sforzo:

- tutti i distretti, incrementando le necessità tissutali, decrementeranno le resistenze arteriolari e capillari incrementando il flusso di sangue.
- Il sangue in arrivo dal tronco vascolare, che può incrementare unicamente entro certi limiti, viene REDISTRIBUITO:

- il distretto sano necessita di più sangue e lo preleva dal vaso afferente, generalmente la coronaria.
- Viene sottratta una grande porzione di flusso in arrivo alla regione in questione.
- Cala la vascolarizzazione del tessuto che presenta una vascolarizzazione stenotica che va, di conseguenza, incontro ad un fenomeno ISCHEMICO GRAVE.

Il fenomeno in questione viene detto FURTO DI SANGUE. Lo stesso fenomeno può verificarsi a livello degli arti inferiori; tipicamente la somministrazione un vasodilatatore, in caso di lieve stenosi, ha un effetto peggiorativo:

- una grande quantità di sangue viene sequestrata dalla arteria sana stimolata dal vasodilatatore.
- La arteria danneggiata, già fortemente dilatata, non risente dell'effetto del farmaco e non si dilata ulteriormente.

TEORIA DEL DANNO ENDOTELIALE:

alla base del processo di formazione del danno arteriosclerotico ci sarebbe una alterazione della struttura dell'endotelio dipendente da fattori quali:

- lipoproteine.
- Ipertensione.
- innesco di flussi turbolenti.
- fattori tossici.

Questi fattori hanno l'effetto netto di portare a:

- **ADESIONE DI PIASTRINE E MONOCITI** che può essere eventualmente resa meno consistente grazie all'uso di:
 - farmaci antiaggreganti.
 - acidi grassi omega tre.

Al fenomeno di adesione conseguono chiaramente:

- rilascio di fattori di crescita e fattori chemiotattici per le cellule muscolari lisce quali:
 - PDGF.
 - TGF.
 - FGF EGF.
 - La attivazione delle cellule muscolari lisce porta alla formazione di fibroblasti e una COMPLESSIVA FIBROSI DEL TESSUTO.
 - **AUMENTATA PERMEABILITÀ AI LIPIDI** che si depositano nella placca e vengono FAGOCITATI DAI MACROFAGI LOCALI; questi fattori sono:
 - VLDL.
 - VLDL modificate o VLDLr.
 - LDL acetilate da malonil dialdeide.
 - prodotti redox dell'ossigeno.
- i macrofagi in questione:
- a seguito della fagocitosi di fatto DIVENGONO CELLULE SCHIUMOSE che VANNO IN APOPTOSI.
 - Si assiste alla formazione della CAPSULA FIBROSA caratteristica dell'ateroma.

L'adesione di piastrine e monociti associata alla alterazione del metabolismo lipidico favorisce quindi la formazione di ateromi.

SCLEROSI CALCIFICA DELLA TONACA MEDIA O ATEROSCLEROSI DI MONKEBERG:

si tratta di fenomeni che interessano prevalentemente arterie di calibro inferiore alla aorta,

per esempio:

- arterie femorali.
- Arterie tibiali.
- Arterie radiali.
- Arterie ulnari.
- Arterie iliache interne.

si tratta di PLACCHE CALCIFICHE OSSEE CHE SI FORMANO IN CORRISPONDENZA DELLA TONACA MEDIA in ASSENZA DI FENOMENI FLOGISTICI: la lesione è benigna, non ci sono alterazioni dell'endotelio e non si formano trombi, i vasi restano pervi.

PATOGENESI:

la patogenesi di questo fenomeno è fondamentalmente legata a due fattori:

- ipertono vasale.
- Ipercalcemia: non si tratta di un fattore necessario, ma sicuramente stimola il processo e ne favorisce la realizzazione.

ARTERIOLOSCLEROSI:

la arteriolosclerosi può essere suddivisa in due categorie, una arteriolosclerosi ialina o benigna e una arteriolosclerosi iperplastica o maligna.

ARTERIOLOSCLEROSI JALINA:

si tratta di un ispessimento ialino e omogeneo della parete arteriolare cui consegue un assottigliamento del lume: in questo caso la lesione è benigna in quanto l'endotelio risulta, in definitiva, indenne. Si verifica spesso a livello renale e si parla di NEFROSCLEROSI BENIGNA.

PATOGENESI:

la patologia si instaura per la INFILTRAZIONE PLASMATICA DI MATERIALE FIBROSO E DEPOSITO DI SOSTANZA EXTRACELLULARE PRODOTTA DA CELLULE MUSCOLARI LISCE a livello DELLE ARTERIOLE, il fenomeno si verifica tipicamente in pazienti:

- anziani.
- ipertesi.
- diabetici.

Si tratta generalmente di pazienti MODERATAMENTE IPERTESI, non soffrono di ipertensione particolarmente grave.

ARTERIOLOSCLEROSI IPERPLASTICA:

le arterie assumono una particolare conformazione detta a BULBO DI CIPOLLA e caratterizzata da superavvolgimenti circolari, questo si verifica tipicamente:

- nelle arteriole renali.
- nelle arteriole intestinali.
- nelle arteriole pancreatiche.

In questo caso l'assottigliamento del lume è molto evidente e a volte si possono avere fenomeni di:

- NECROSI ACUTA DELLA PARETE ARTERIOLARE.
- DEPOSITO DI FIBRINOIDE.

si parla di ARTERIOLOSCLEROSI FIBRINOIDE o ARTERIOLITE NECROTIZZANTE.

PATOGENESI:

la radice della patologia è legata a fenomeni di iperplasia delle cellule muscolari lisce cui segue il deposito di sostanza extracellulare, si verifica tipicamente in caso di IPERTENSIONE MALIGNA dove la pressione DIASTOLICA diviene anche SUPERIORE AI 110mmHg.

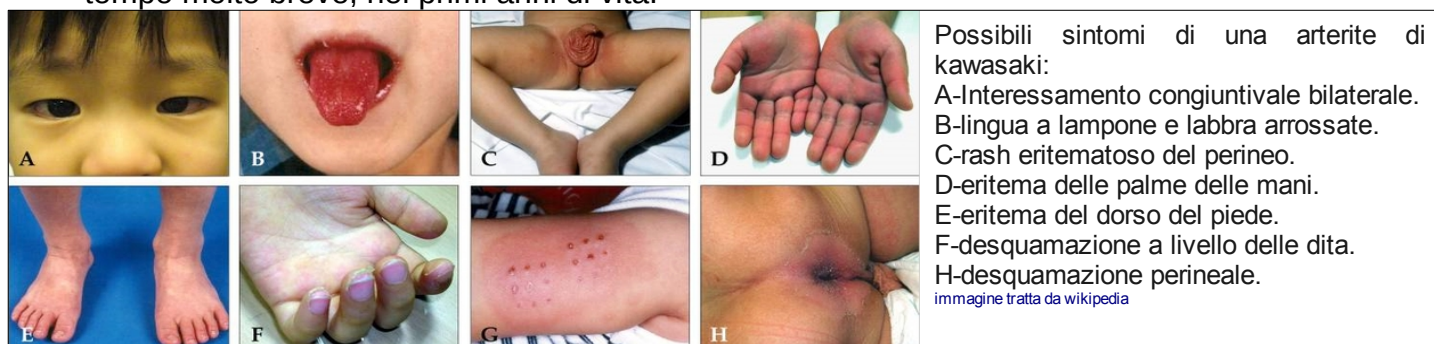
ARTERITI:

esistono numerosissime patologie delle arterie a sfondo infiammatorio, sono patologie molto gravi in quanto si sviluppano inevitabilmente nella ostruzione completa del vaso arterioso. Si possono tipicamente classificare in:

- vasculiti necrotizzanti sistemiche.
- vasculiti da ipersensibilità.
- granulomatosi si Wegner.
- Granulomatosi linfematoide.
- Arteriti gigantomucinosi.
- Altre vasculiti.

ARTERIOLOITE DI KAWASAKI

Sicuramente molto importante dal punto di vista clinico per la sua frequenza: si tratta di una forma di arteriolite autoimmune legata alla produzione di anticorpi diretti contro un endotelio attivato in forma infiammatoria, i bambini affetti muoiono di infarto nell'arco di un tempo molto breve, nei primi anni di vita.



ARTERITE DI HORTON GIGANTOCELLULARE:

si tratta di una arterite a cellule giganti che si manifesta soprattutto inizialmente a livello della arteria temporale e quindi anche a livello di numerose altre arterie fino a portare alla morte del paziente.

LE NEOPLASIE

Un tumore è un complesso di cellule caratterizzato da una proliferazione:

- progressiva che continua nel tempo.
- Atipica che si diversifica dai tessuti circostanti.
- Autonoma che non risente di stimoli esterni.
- Afinalistica, priva di finalità.

FORME ANOMALE DI CRESCITA CELLULARE NON TUMORALE:

tra le altre forme di crescita cellulare non tumorale ricordiamo:

- LA METAPLASIA cioè la sostituzione di un tipo cellulare con un altro, questo processo si associa quasi sistematicamente a danni strutturali del tessuto interessato e generalmente la TRASFORMAZIONE PRIVILEGIA IL TIPO DI CELLULA PIÙ ADATTO A SOPRAVVIVERE NEL NUOVO AMBIENTE.
- LA DISPLASIA cioè la perdita di uniformità e di orientamento della cellula rispetto all'ambiente che la circonda, avviene tipicamente a livello delle strutture epiteliali. La displasia raramente in ogni caso diviene cancro.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI:

la distinzione tra una neoplasia maligna e una benigna è fondamentale dal punto di vista prognostico.

DISTINZIONE BIOLOGICA:

i criteri per definire un tumore come benigno o maligno fondamentalmente riguarda tre parametri:

- DIFFERENZIAZIONE cioè quanto il tumore differisce dai tessuti circostanti che sono, di norma, ben differenziati. Possiamo dire che:
 - i tumori BENIGNI sono relativamente ben differenziati, riproducono in maniera abbastanza precisa il tessuto dal quale hanno avuto origine.
 - i tumori MALIGNI sono PIÙ O MENO ANAPLASTICI, si differenziano dal tessuto circostante: con il termine anaplasia si intende una regressione rispetto al processo di differenziazione.
- CRESCITA, nello specifico la modalità di crescita risulta molto importante:
 - si parla di CRESCITA ESPANSIVA nel tumore benigno: un asse vascolare centrale consente la crescita del tumore che non può quindi, per ragioni di metaboliche, essere infinita. Una neoplasia benigna presenta quasi sempre:
 - margini netti.
 - capsula: si tratta di un velo di tessuto cicatriziale derivato dal processo infiammatorio che la SEMPLICE COMPRESSIONE data dal tumore ESERCITA. Anche in caso di problemi derivati dalla compressione quindi, per la presenza di questa capsula, il tumore risulta facilmente rimovibile.
 - si parla di CRESCITA INFILTRANTE nel tumore maligno: il tumore maligno si espande verso le zone circostanti inducendo una NEOANGIOGENESI. Di fatto in questo caso:
 - i margini del tumore saranno sfrangiati: dal punto di vista radiodiagnostico ci rendiamo conto immediatamente di quale sia la modalità di crescita rispetto ai tessuti circostanti.
 - è infiltrato con i tessuti circostanti e quindi si muove in modo solidale con i tessuti che lo circondano.
 - fenomeni necrotici ed emorragici sono normalmente presenti in queste

strutture:

- viene meno la vascolarizzazione con l'allargarsi della struttura tumorale.
- può venir meno il sostegno strutturale alla trama vascolare e possono avvenire delle emorragie spontanee.
- METASTASI, possiamo dire in linea generale che:
 - il tumore benigno non metastatizza.
 - il tumore maligno metastatizza: si possono avere fenomeni di recidivizzazione locale dovuti al fatto che il tumore possa aver formato delle metastasi nello stesso organo.

DISTINZIONI CLINICHE:

dal punto di vista clinico un tumore è benigno o maligno per i differenti caratteri clinici che presenta:

- **COMPRESSIONE:**
 - per i tumori benigni la compressione è POSSIBILE: un tumore benigno delle meningi per esempio comprime il tessuto cerebrale portando anche alla morte del soggetto.
 - per i tumori maligni la compressione è PRESENTE SEMPRE e si accompagna a INFILTRAZIONE.
- **OSTRUZIONE:**
 - raramente un tumore benigno diviene tanto grande da dare forme di ostruzione, fanno eccezione eventualmente i MIXOMI CARDIACI che possono occupare le camere del cuore portando ad ostruzione del flusso.
 - frequentemente un tumore maligno, se prossimo ad un viscere addominale:
 - porta alla ostruzione del suo lume.
 - Forma delle vegetazioni che protrudono nel lume stesso.
- **ULCERAZIONE:**
 - rarissima nel tumore benigno.
 - quasi sempre presente nei tumori maligni: se il tumore è vicino alla superficie cutanea per esempio, è normale che formi un'ulcera.
- **EMORRAGIE:**
 - possibili per i tumori benigni: alcuni tumori benigni della vescica possono dare fenomeni emorragici.
 - Le emorragie sono comuni nei tumori maligni, il sanguinamento è abbastanza regolare in queste formazioni neoplastiche e a volte consente di determinare una diagnosi abbastanza precoce: l'esplorazione rettale in caso di sangue rosso vivo nelle feci è fondamentale.
- **ENDOCRINOPATIE:** sia i tumori benigni che quelli maligni possono produrre delle sostanze ormonali o pseudo ormonali con effetti anche significativi.
- **TROMBOSI VENOSA:**
 - il tumore benigno generalmente non dà fenomeni di trombosi.
 - I tumori maligni, soprattutto se raggiungono certe dimensioni, possono dare fenomeni trombotici profondi, avviene quasi sistematicamente. Il fenomeno perdura fintanto che il fegato è in grado di produrre fattori della coagulazione, se anche quest'organo viene invaso da metastasi, il quadro clinico cambia completamente: il calo dei fattori della coagulazione determina emorragie abbastanza diffuse.
- **METASTATIZZAZIONE:**
 - il tumore benigno non tende a dare metastasi.

- il tumore maligno tende a dare metastasi, molto facilmente. Sedi regolari di metastatizzazione, sempre da controllare clinicamente quindi, sono:
 - linfonodi locali per via linfatica.
 - fegato.
 - polmone.
 - ossa.
 - cervello.
 - surrene.
- CACHESSIA: si tratta di una forma di prostrazione fisica molto grave tipica dei TUMORI MALIGNI.

CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DELLA CELLULA TUMORALE MALIGNA:

un tumore per divenire maligno deve di fatto acquisire alcune caratteristiche fondamentali:

- autosufficienza dai fattori di crescita.
- Insensibilità ai fattori di inibizione della crescita.
- Evasione dei meccanismi apoptotici.
- Potenziale replicativo illimitato.
- Angiogenesi.
- Abilità di metastatizzazione.
- Difetti della riparazione del DNA.

I FATTORI DI CRESCITA E LORO RECETTORI:

i meccanismi di stimolazione alla proliferazione cellulare innescati dai fattori di crescita sono sicuramente tra i fattori maggiormente significativi per quanto riguarda la trasformazione neoplastica:

- LOOP AUTOCRINO: si tratta di un meccanismo per cui una cellula produce un certo fattore di crescita e il recettore ad esso compatibile.
- ALTERAZIONI DELLE STRUTTURE RECETTORIALI che possono essere:
 - MUTATE e quindi COSTITUTIVAMENTE ATTIVE: generalmente i recettori per i fattori di crescita sono recettori ad attività autocatalitica tirosin chinasi, tali recettori possono risultare FOSFORILATI COSTITUTIVAMENTE ANCHE IN ASSENZA DI LIGANDO.
 - IPERESPRESSE: molto spesso per traslocazioni geniche o per alterazioni di geni promotori o inibitori, recettori per fattori di crescita risultano iperespressi.
- ALTERAZIONI DELLA PATHWAY ASSOCIATA AL RECETTORE: questo tipo di alterazione si verifica soprattutto:
 - per vie metaboliche associate a G protein dove la proteina G può essere costitutivamente presente in fase attiva.
 - Tirosin chinasi presenti nel citoplasma che possono essere costitutivamente attive.

NOMENCLATURA DEI TUMORI:

le diverse forme tumorali possono essere definite in modi molto differenti:

- SULLA BASE DEL LORO COMPORTAMENTO in benigni e maligni come appena visto.
- SU BASE ISTOGENETICA E MORFOLOGICA, si tratta sicuramente della metodologia principalmente sfruttata nella definizione dei tumori.
- SU BASE ANATOMO TOPOGRAFICA consentendo quindi la localizzazione della neoplasia.
- SU BASE CLINICA consentendo di determinare la gradazione della GRAVITÀ DELLA MALATTIA, si parla di grading o di staging.

CLASSIFICAZIONE ISTOGENETICA E MORFOLOGICA:

la classificazione istogenetica è sicuramente la classificazione maggiormente utilizzata a livello clinico, possiamo distinguere neoplasie di origine:

- **EPITELIALE:**

- **EPITELI DI RIVESTIMENTO** quindi sia la cute che le mucose, si parla di:

- polipo delle mucose.
- papilloma delle mucose.
- verruche della cute.

possiamo distinguere tumori:

- **CUTANEI:**

- carcinoma che può essere:

- **BASOTELIOMA o CARCINOMA BASOCELLULARE** che interessa le cellule basali, ha una scarsa tendenza a metastatizzare
- **CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE o CARCINOMA SQUAMOCELLULARE** che interessa le cellule dello strato squamoso:

- in linea di massima non dà metastasi, se non nella sua forma bronchiale, descritta in seguito.

- può presentare delle perle cornee: le cellule tumorali formano delle strutture a cipolla con all'interno una perla cornea.

esiste una varietà di carcinoma squamocellulare che deriva da un cambiamento fenotipico dell'epitelio bronchiale:

- l'epitelio bronchiale, soggetto a insulti soprattutto nei fumatori, va incontro a una serie di modificazioni che portano alla formazione di un epitelio piatto e pluristratificato, si parla di **METAPLASIA** come accennato.

- un tessuto così trasformato può andare incontro ad una neoplasia squamocellulare **CHE RISULTA ESTREMAMENTE METASTATICA.**

la benignità in linea generale, con le dovute eccezioni, dei tumori cutanei è nota: si pensa sia legata alla presenza di molecole di adesione.

- carcinoma papillifero.

Il carcinoma, in quanto cancro di origine epiteliale, va distinto in:

- **CARCINOMA IN SITU** carcinoma che non ha superato la membrana basale.

- **CARCINOMA** cioè neoplasia che ha oltrepassato la membrana basale.

- **MESOTELIALI**, possiamo distinguere:

- mesotelioma fibroso, raro e benigno
- mesotelioma pleurico: tumore estremamente maligno e statisticamente e patologicamente associato alla asbestosi, patologia infiammatoria con formazione di granulomi da corpo estraneo.

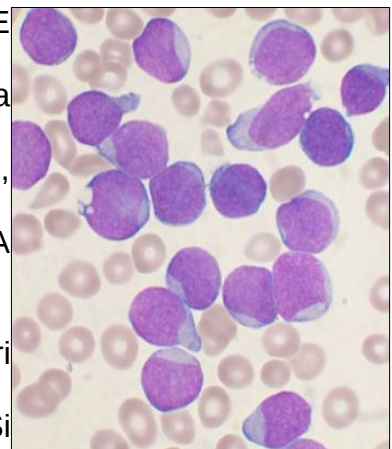
- **EPITELIO DI TRANSIZIONE:**

- papilloma a cellule di transizione benigno.



Carcinoma basocellulare.
immagine tratta da wikipedia

- carcinoma a cellule di transizione maligno.
- EPITELI GHIANDOLARI per cui in linea generale possiamo dire che:
 - adenoma è il tumore BENIGNO.
 - adenocarcinoma è il tumore MALIGNO.Possiamo poi distinguere nello specifico:
 - cellule epatiche:
 - adenoma epatico BENIGNO.
 - carcinoma epatocellulare MALIGNO.
 - tubuli renali:
 - adenoma renale.
 - carcinoma renale.
 - tubuli seminiferi per cui si distingue unicamente il SEMINOMA, forma maligna.
 - epitelio placentare per cui si distinguono:
 - la mola idatidea, forma BENIGNA.
 - due tumori maligni:
 - mola vescicolare: è tanto maligno che si distrugge da solo per la sua proliferazione priva di asse vascolare.
 - Coriocarcinoma.
- CONNETTIVALI si distinguono fondamentalmente:
 - forme benigne a suffisso -oma.
 - forme benigne a suffisso -sarcoma.nello specifico possono essere interessati:
 - fibroblasti per cui si hanno FIBROMA E FIBROSARCOMA.
 - fibroblasti immaturi per cui si hanno MIXOMA E MIXOSARCOMA.
 - adipociti per cui si hanno LIPOMA e LIPOSARCOMA.
 - condrociti per cui si hanno CONDROMA E CONDROSARCOMA.
 - osteociti per cui si hanno OSTEOMA E OSTEOSARCOMA: la crescita ossea risulta generalmente maligna dal punto di vista clinico per le problematiche legate alla compressione delle strutture circostanti.
 - cellule meningeae per cui si hanno MENINGIOMA e MENINGIOMA MALIGNO.
 - cellule sinoviali per cui esiste solo la forma maligna, il SINOVIOSARCOMA.
 - endotelio ematico per cui si hanno EMANGIOMA ed EMANGIOSARCOMA.
 - epitelio linfatico per cui si hanno LIFANGIOMA E LIFANGIOSARCOMA.
 - eritroblasti per cui si ha la ERITROLEUCEMIA, forma maligna.
 - mieloblasti per cui si parla di LEUCEMIA MIELOIDE, forma maligna.
 - monoblasti che possono portare ad una LEUCEMIA MONOBLASTICA.
 - Linfociti che possono invece dare due forme distinte:
 - LINFOMI che sono forme circoscritte, tumori SOLIDI.
 - LEUCEMIA, forma diffusa, NON SOLIDA. Si possono avere delle leucemie aleucemiche per cui la presenza di cellule a livello ematico è relativamente bassa, di conseguenza la diagnosi



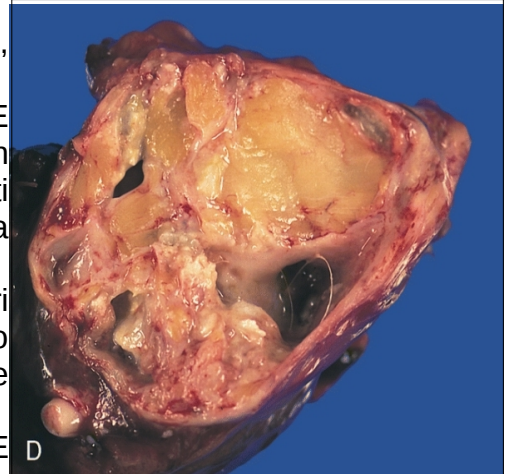
Leucemia linfoblastica acuta, moltissimi cloni di cellule B sono visibili nel campione.
immagine tratta da wikipedia

si esegue con puntura midollare a livello della tuberosità ischiatica generalmente.

- plasmacellule abbiamo il MIELOMA MULTIPIO o PLASMOCITOMA.
- DEL TESSUTO MUSCOLARE:
 - per il MUSCOLO STRIATO si parla di:
 - rabdomioma benigno.
 - rabdomiosarcoma maligno.
 - per il MUSCOLO LISCIO si parla di:
 - leiomioma benigno.
 - leiomiosarcoma maligno.
- DI ORIGINE NERVOSA:
 - ASTROCITI che possono dare:
 - ASTROCITOMI benigni.
 - GLIOBLASTOMI o GLIOMI, maligni: si tratta di tumori molto pericolosi e molto maligni. Nel complesso:
 - Non tende a dare metastasi a livello dell'organismo, ma da recidive importanti a livello cerebrale.
 - tende a dare delle diffusioni di tipo metastatico NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE compreso il midollo spinale.
 - OLIGODENDROCITI:
 - oligodendroglioma.
 - oligodendroglioma maligno.
 - CELLULE DI SCHWANN:
 - schwannoma.
 - schwannoma maligno.
 - neuroblasti:
 - ganglioneuroma.
 - neuroblastoma maligno.

Si tratta di due forme neoplastiche molto particolari: il GANGLIONEUROMA deriva infatti dalla DIFFERENZIAZIONE DEL NEUROBLASTOMA MALIGNO.
 - MELANOCITI per cui si possono avere:
 - neo.
 - Melanoma, estremamente maligno e a tendenza metastatica rapida e diffusa.
 - TUMORI SISTEMA ENTEROCROMAFFINE: si tratta di un tessuto neuroendocrino, riconosciamo due forme:
 - FEOCROMOCITOMA tumore della parte midollare della surrenale, produce NORADRENALINA.
 - CARCINOIDE, si tratta di un tumore che produce SEROTONINA fondamentalmente, molto maligno, si manifesta in modo molto precoce: da vampate di calore e ipertensione, risulta inoltre dosabile, a fini diagnostici, l'acido fenil mandelico nelle urine, catabolita finale della serotonina. Può essere di origine:
 - appendicolare.
 - Bronchiale.
 - polmonare.
 - Ileale.
 - Gastrico.

- Pancreatico.
- TUMORI MISTI caratterizzati dalla presenza di due o più tipi cellulari derivati da un unico foglietto embrionale:
 - GHIANDOLE SALIVARI:
 - adenoma pleiomorfo o tumore misto della parotide, presenta una malignità mista: nella rimozione è sempre da valutare la possibilità di ledere il nervo facciale.
 - tumore misto delle ghiandole salivari, maligno.
 - BLASTEMA RENALE, ricordiamo il TUMORE DI WILMS o NEFROBLASTOMA renale, in questo caso tutte le cellule presenti nell'organo risultano coinvolte anche se la derivazione è comunque monoclonale.
- TERATOMI caratterizzati da più tipi cellulari derivanti dai tre foglietti embrionali, riguardano fondamentalmente mutazioni delle cellule STAMINALI:
 - TERATOMA MATURO e CISTI DERMOIDE sono i tumori benigni di questa categoria: soprattutto la CISTI DERMOIDE è un reperto abbastanza comune, queste cisti contengono capelli, denti, unghie, annessi cutanei e vengono semplicemente rimossi.
 - TERATOCARCINOMA, maligno.



Teratoma maturo, si nota la presenza di diversi tessuti anaplastici tra cui anche peli e altri annessi.

[immagine tratta da wikipedia](#)

CELLULA O TESSUTO DI ORIGINE	FORMA BENIGNA	FORMA MALIGNA
tessuto epiteliale		
EPITELI DI RIVESTIMENTO		
stratificato squamoso	papilloma a cellule squamose	carcinoma a cellule squamose (metaplasia → bronchi)
cellule basali	cheratosi seborroica	carcinoma a cellule basali
mesoteli	mesotelioma fibroso	mesotelioma (pleurico, molto maligno → asbestosi)
epitelio di transizione	papilloma a cellule di transizione	carcinoma a cellule di transizione
EPITELI GHIANDOLARI		
	adenoma	adenocarcinoma
	cistoadenoma	cistoadenocarcinoma
	adenoma papillifero	adenocarcinoma papillifero
cellule epatiche	adenoma epatico	carcinoma epatocellulare
tubuli renali	adenoma renale	carcinoma renale
tubuli seminiferi		seminoma
epitelio placentare	mola idatidea	Mola vescicolare (molto maligno), coriocarcinoma
tessuto connettivo		
fibroblasti	fibroma	fibrosarcoma
fibroblasti immaturi	mixoma	mixosarcoma
adipociti	lipoma	liposarcoma
condrociti	condroma	condrosarcoma
osteoblasti	osteoma (compressione)	Osteosarcoma (compressione)
cellule meningee	meningioma	meningioma maligno
cellule sinoviali		sinoviosarcoma
endotelio ematico	emangioma	emangiosarcoma
endotelio linfatico	linfangioma	linfangiosarcoma
eritroblasti		eritroleucemia
mieloblasti		leucemia mieloblastica
monoblasti		leucemia monoblastica
linfociti		Linfoma (solido), mieloma, leucemia linfocitica (non solida)
tessuto muscolare		
muscolo striato	radomioma	rabdomiosarcoma
muscolo liscio	leiomioma	leiomiosarcoma
tessuto nervoso		
astrociti	astrocitoma	glioblastoma o glioma (molto maligno)
oligodendrociti	oligodendroglioma	oligodendroglioma maligno
cellule ependimali	ependimoma	ependimoma maligno
cellule di schwann	schwannoma	schwannoma maligno
neuroblasti	ganglioneuroma	neuoblastoma
melanociti	neo	melanoma
sistema enterocromaffine	Feocromocitoma (adr + noradr)	carcinoide (5HT, localizzazione appendice, polmone, ileo)
tumori misti		
ghiandole salivari	adenoma pleiomorfo	tumore misto delle ghiandole salivari maligno
blastema renale		tumore di wilms o nefroblastoma
teratomi tumori derivanti dai tre foglietti		
cellule totipotenti	teratoma maturo	teratocarcinoma
	cisti dermatoide	

GRADING:

come accennato una delle classificazioni possibili è relativa al grado di differenziazione del tumore rispetto al tessuto circostante, generalmente ci si basa su parametri quali:

- alterazioni del rapporto nucleo citoplasma: dal normale 1:6-1:4 si passa a rapporti di 1:1.
- atipie cellulari, molto evidenti per le dimensioni.
- atipie nucleari dove i nuclei possono essere presenti in sovrannumero e deformati, si tratta di un **INDICE IMPORTANTISSIMO**: spesso sono dovute alla formazione di fusi mitotici multipli, tripli o quadrupli, che si traducono nella formazione di strutture nucleari aberranti.

un tipico esempio è la presenza di **FUSI MITOTICI ALTERATI** per esempio tripolari.

COMPORTAMENTO:

IL TUMORE MALIGNO, per definizione, tende ad **INFILTRARE NEI TESSUTI CIRCOSTANTI**, nello specifico il meccanismo principale è:

- la produzione di VEGF che garantisce la vascolarizzazione delle zone limitrofe.
- meccanismi che rendono conto della metastasi quali:
 - calo dei meccanismi di adesione cellulare.
 - alterazione delle molecole di adesione.

METASTASI:

la metastasi è la proliferazione di un tumore a distanza **DEL TUMORE DI ORIGINE**, dal punto di vista microscopico si possono apprezzare dei piccoli grumi caratterizzati dalla presenza di cellule più grandi che si distinguono dalle cellule circostanti, soprattutto a livello linfonodale. La metastasi rappresenta uno stadio avanzato della malignità: le tempistiche relative allo sviluppo di questi fenomeni sono molto differenti, in alcuni casi la metastasi avviene immediatamente, un tipico esempio è il melanoma che metastatizza con una precocità molto elevata, in altri casi impiega mesi o anni. Praticamente tutti i tumori maligni danno metastasi, due eccezioni significative, ma non assolute in quanto i fenomeni di metastasi sono semplicemente molto rari, sono:

- GLIOMI.
- CARCINOMI DELLE CELLULE BASALI DELLA CUTE.

IL 30% DELLE NEOPLASIE SOLIDE DIAGNOSTICATE ad oggi HA GIÀ DATO DELLE FORME DI METASTASI: questo aspetto peggiora decisamente le possibilità terapeutiche relative alla patologia in questione.

MECCANISMI DI METASTATIZZAZIONE:

la metastatizzazione di un tumore avviene fondamentalmente in quanto le sue cellule danno fenomeni di:

- **PERDITA DI ANCORAGGIO DAL TESSUTO DI ORIGINE.**
- **CAPACITÀ DI ADERIRE ALLA MATRICE EXTRACELLULARE**, si parla di **CROWLING**: la cellula tumorale si sposta nel tessuto connettivo grazie alla esposizione di molecole di adesione di tipo **INTEGRINICO** generalmente.
- **DEGRADAZIONE DELLA MATRICE** per cui la cellula sfrutta enzimi quali:
 - collagenasi.
 - metallo proteasi.che possono arrivare a disciogliere il collagene di tipo IV caratteristico della membrana basale fino a farsi strada nei vasi sanguigni.

MIGRAZIONE:

la migrazione è un processo che richiede la attivazione di processi molecolari complessi e la realizzazione del fenomeno richiede in ogni caso la presenza di condizioni specifiche di

partenza, nello specifico ricordiamo:

- EZRINA si tratta di una componente della membrana cellulare legata al citoscheletro che consente il movimento cellulare.
- CHEMOCHINE: nello specifico le cellule neoplastiche espongono recettori per le chemochine, citochine a potere di induzione della chemiotassi, che possono aiutare la migrazione cellulare. Anche le cellule dei CAPILLARI LINFATICI PRODUCONO CHEMOCHINE al fine di orientare le cellule bianche che si muovono nell'organismo: probabilmente per questo motivo le metastasi linfatiche sono tanto comuni.
- Spesso la metastasi avviene a livello di ORGANI FILTRO, nello specifico:

- polmone.
- Fegato.
- Ossa.
- Cervello.
- Surrene.

Non sono noti i meccanismi per cui questi organi sono tanto soggetti a fenomeni di metastasi, tuttavia:

- GLI ORGANI MOLTO VASCOLARIZZATI SONO SOGGETTI A METASTASI per ragioni prettamente probabilistiche: fa eccezione in questo caso il rene.
- SI DETERMINA UNA STASI NELLE SEDI IN CUI VI SIA UNA DOPPIA IRRORAZIONE che FACILITA L'INSEDIAMENTO DELLE CELLULE TUMORALI, nello specifico:

- lacune ossee.
- lacune meningee.

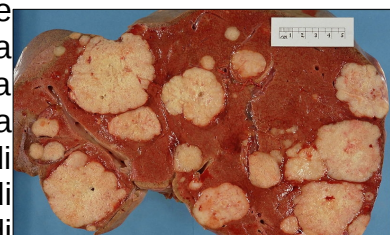
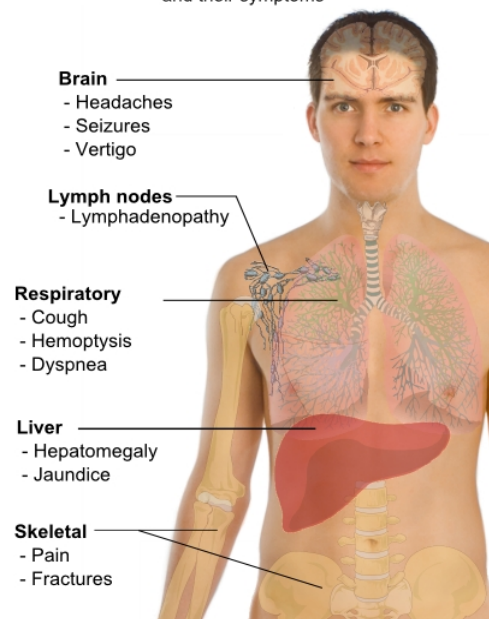
Sono fattori predisponenti significativi.

- La presenza di RECETTORI ENDOTELIALI: le cellule endoteliali presentano recettori essenziali a mediare i rapporti con le cellule circolanti e utili nella gestione per esempio dei processi flogistici, sembra che anche le cellule tumorali presentino ligandi compatibili con questi recettori e che abbiano quindi la possibilità di migrare nel tessuto di metastatizzazione tramite essi.

Ricordiamo che:

- A LIVELLO VERTEBRALE i dolori derivati dai processi di metastasi sono ENORMI: l'interessamento della radice nervosa richiede una terapia antalgica notevole, molto importante.
- METASTASI EPATICHE NON BEN DEFINITE A LIVELLO CLINICO possono dare problemi seri e se individuate è generalmente meglio rimuoverle.
- SEED&SOIL: seme e suolo, con questi termini si sottointende il fatto che ci deve essere una certa somiglianza o sintonia tra la cellula metastatica e la sede della metastasi, tale sintonia è determinata dalla possibilità che un dato tessuto produca dati recettori.
- FIBROBLASTI TUMORE ASSOCIATI possono contribuire: la proliferazione del

Most common sites of
Cancer metastasis
and their symptoms



Fegato invaso da metastasi di cancro del pancreas.

immagine tratta da wikipedia

tumore dipende in parte dalla produzione da parte del tessuto circostante di ormoni e fattori di crescita utili a formare processi di cicatrizzazione. L'ambiente può quindi influire in senso positivo o negativo.

VIE DI MIGRAZIONE:

le vie di migrazione sono fondamentalmente tre:

- **VIA LINFATICA**, molto comune nei **CARCINOMI**. Spesso si parla di **LINFONODI SATELLITI**: si tratta di linfonodi di riferimento delle regioni aggredite dal tumore che frequentemente vengono da esso aggrediti.
 - Il linfonodo satellite **È DI FATTO IL PRIMO LINFONODO AGGREDITO DAL TUMORE STESSO**.
 - Può succedere che fenomeni di metastasi saltino nella via linfatica un linfonodo e si portino direttamente a quello successivo.

Grazie a tecniche immunologiche è possibile mettere in evidenza **LA PRESENZA DI MICROMETASTASI** a livello linfonodale, nello staging e nel determinare la prognosi della patologia queste tecniche risultano fondamentali. Il linfonodo risulta **A VOLTE INGROSSATO**, questo può essere dovuto a:

- crescita della metastasi tumorale a livello linfonodale.
- Reazione del linfonodo al tumore stesso che porta ad una sua attivazione e quindi ad un rigonfiamento.
- **VIA EMATICA**, molto comune nei **SARCOMI**, la vascolarizzazione nei sarcomi è:
 - molto elevata e risulta.
 - Anormale: alterata dalla attività tumorale.

Si possono quindi formare delle **LACUNE SANGUIGNE** nelle quali si possono riversare delle cellule tumorali. La via ematica rappresenta, canonicamente, la via di propagazione successiva rispetto a quella linfatica.

- **VIA TRANS CELOMATICA**: un tumore derivato dalla superficie di un organo, può formare delle desquamazioni di cellule che, scivolando soprattutto sulle sierose vicine, possono raggiungere altri organi. Alcuni esempi sono:
 - le pleure possono essere oggetto di una metastasi di un tumore polmonare.
 - il cavo peritoneale: il tumore di **KRUCKENBERG** dello stomaco in particolare può discendere nel peritoneo e metastatizzare a livello dell'ovaio.

a volte forme neoplastiche della appendice possono produrre una matrice mucosa che si riversa nel peritoneo formando uno **PSEUDOMYXOMA PERITONEI** che può facilitarne la metastatizzazione.

Come già accennato, non tutti i tumori hanno la capacità di dare fenomeni di metastasi, dipende prevalentemente dal grado di mutazione che li accompagna.

IL PROCESSO METASTATICO E LE MOLECOLE DI ADESIONE:

il processo di metastasi avviene grazie generalmente alla attività di più cellule che, portandosi nel sangue, raggiungono la sede della futura metastasi: le cellule semplicemente si conficcano nel tessuto in contatto con il vaso sanguigno. Normalmente la crescita deriva da quel dato grumo cellulare che si moltiplica per poi progredire e portarsi verso il tessuto circostante: generalmente questo processo richiede tempo e la infiltrazione non è immediata.

LE MOLECOLE DI ADESIONE quindi **SONO UTILI SOPRATTUTTO NELLA PRIMA FASE** del **PROCESSO**, CIOÈ IL **DISTACCAMENTO DAL TESSUTO DI ORIGINE** piuttosto che **NELLA FASE DI METASTASI** **PROPRIAMENTE DETTA**.

Capiamo quindi come non tutte le cellule metastatiche che si portano in circolo danno metastasi in ogni caso, poche attecchiscono, il processo avviene principalmente in

dipendenza di:

- affinità per l'organo.
- possibilità di nutrirsi.

LA CRESCITA TUMORALE FINO ALLA METASTASI:

la crescita tumorale è molto rapida, possiamo individuare fondamentalmente tre step fondamentali:

- una cellula tumorale si sviluppa da una cellula normale per una serie di mutazioni.
- la cellula va incontro a 30 cicli di moltiplicazione circa e arriva a formare una massa:
 - del peso di 1g.
 - composta di 10^9 di cellule.

La minima massa **DIAGNOSTICABILE A LIVELLO CLINICO.**

- la massa di un grammo formatasi va incontro ad una decina di moltiplicazioni fino a formare una massa di 1kg, composta di 10^{12} cellule. Tale massa non è compatibile con la vita.

La crescita della massa tumorale è legata a numerosi diversi fattori, ricordiamo per esempio che la popolazione cellulare incrementa nettamente in numero probabilmente anche per la presenza di un asse vascolare che si è sviluppato prima che la massa tumorale fosse effettivamente individuata.

nel corso di questi cicli di moltiplicazione, è facile per la cellula acquisire le mutazioni utili alla metastatizzazione.

IL TASSO DI CRESCITA:

il tasso di crescita di un tumore dipende fondamentalmente da tre fattori:

- il tempo di replicazione della cellula neoplastica: generalmente il tempo di replicazione della cellula neoplastica è uguale se non più lungo rispetto a quello delle cellule normali, è la frequenza a fare la differenza.
- la porzione della massa di cellule tumorali che risulta coinvolta nel processo di replicazione, risulta variabile nelle diverse fasi:
 - INIZIALMENTE praticamente tutto il pool cellulare risulta in attiva proliferazione.
 - CON LA CRESCITA TUMORALE a causa del calo di nutrienti e della conseguente presenza di regioni necrotiche interne alla massa, LA POPOLAZIONE TUMORALE IN FASE DI CRESCITA DIMINUISCE NETTAMENTE.

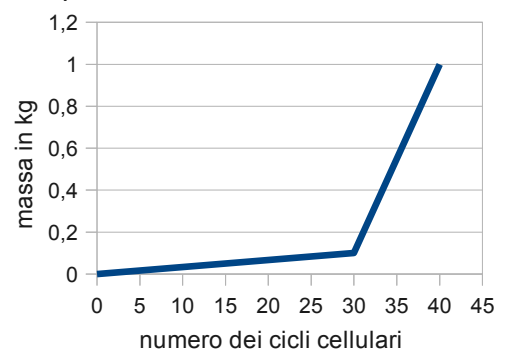
anche nei tumori a tasso di crescita maggiormente elevato, LA FRAZIONE DI CRESCITA NON SUPERA MAI IL 20%.

- il ritmo con cui le cellule neoplastiche muoiono è, ovviamente, strettamente correlato all'ampliamento della massa tumorale.

Nel complesso il livello di crescita tumorale è molto importante rispetto alla AZIONE DEI CHEMIOTERAPICI: i chemioterapici agiscono principalmente su cellule in fase di attiva proliferazione e tumori che presentano una frazione di replicazione molto bassa, come il cancro del colon per esempio, sono ad essi meno suscettibili. Per ovviare a questo problema a volte si elimina parte del tumore tramite terapia chirurgica o radiante per poi stimolare la proliferazione delle cellule rimaste di modo da renderle SENSIBILI AI CHEMIOTERAPICI.

IL TASSO DI CRESCITA TUMORALE È ESTREMAMENTE VARIABILE:

sviluppo della massa tumorale
rispetto al numero dei cicli cellulari



- teoricamente in 90 giorni da una singola cellula potrebbe svilupparsi una massa tumorale di 10^9 cellule, diagnosticabile a livello clinico.
- nella realtà dei fatti una massa tumorale diviene diagnosticabile anche a distanza di molti mesi se non anni dall'inizio del fenomeno.
- una volta raggiunta la massa critica di un grammo, lo sviluppo può essere estremamente repentino e portare a morte nell'arco di tre mesi o mantenere una velocità relativamente bassa.

LA NEOANGIOGENESI TUMORALE:

si tratta di un aspetto complesso ma estremamente importante. Il meccanismo fondamentale associato alla neoangiogenesi tumorale è il seguente:

- HIF o hypoxia inducible factor, fisiologicamente bloccato dalla azione della proteina p53, in assenza di meccanismi di controllo VIENE PRODOTTO IN GRANDI QUANTITÀ.
- HIF stimola la produzione di VEGF vascular endothelial growth factor CHE INNESCA I PROCESSI DI ANGIOGENESI.

IL RUOLO DELLA p53 NELLA NEOANGIOGENESI:

la p53 ha due effetti fondamentalmente sui processi angiogenetici:

- come accennato BLOCCA LA PRODUZIONE DI HIF QUANDO NON NECESSARIO.
- STIMOLA LA SINTESI DI ANGIOSTATINA fattore che blocca i processi di NEOANGIOGENESI.

SINDROME DI VON HIPPEL LINDAU O VHF:

si tratta di una sindrome associata alla comparsa di angioblastomi:

- cutanei.
- a livello cerebellare, della spina dorsale e della retina.
- a livello renale.

Questi fenomeni compaiono in età pediatrica e divengono molto gravi e pericolosi soprattutto se riscontrati a livello cerebrale: in presenza di emangiomi cutanei si eseguono sempre controlli specifici per questa patologia.

ASPETTI MOLECOLARI:

la proteina codificata dal gene VHF, posto sul cromosoma 3, si associa a due proteine prodotte a livello cellulare, formando un complesso stabile a capacità di ubiquitinazione, e quindi degradazione, rispetto a proteine quali HIF, essenziale come visto per la NEOANGIOGENESI TUMORALE.

FATTORI ANTIANGIOGENETICI TISSUTALI E PLASMATICI:

hanno un effetto antiangiogenetico fattori quali:

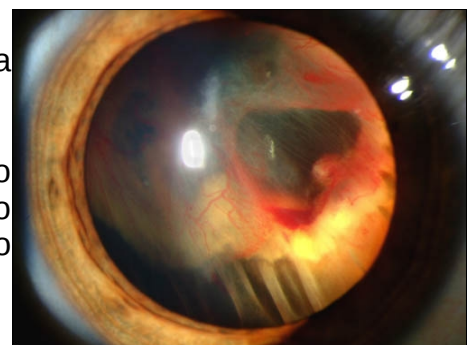
- PLASMINOGENO favorisce la produzione di ANGIOSTATINA antiangiogenetico importantissimo.
- COLLAGENE che favorisce la produzione di:
 - ENDOSTATINA.
 - TUMSTATINA.

Si tratta di fattori antiangiogenetici molto importanti.

LA TERAPIA ANTIANGIOGENETICA:

ad oggi la terapia atta ad inibire i processi di angiogenesi si basa su:

- FATTORI ANTIANGIOGENETICI DI SINTESI come angiostatina e tumstatina.



Distacco della retina dovuto alla sindrome di Von Hippel Lindau.
immagine tratta da wikipedia

- Anticorpi anti ANALOGO DI SINTESI DEL VEGF, nello specifico il farmaco è detto bevacizumab.
- Anticorpi anti VEGF-R.
- TALIDOMIDE.

soprattutto gli anticorpi anti VEGF-R e ANTI VEGF SONO MOLTO UTILIZZATI IN CLINICA.

LA CACHESSIA:

la cachessia è un tipico sintomo di patologie tumorali, possiamo dire si tratta di una sindrome biologico-clinica caratterizzata da:

- anemia.
- anoressia: il paziente non mangia in quanto non ha fame.
- astenia: debolezza, sia per la PERDITA DI MASSA MUSCOLARE sia per la attività tumorale che risulta, in ogni caso, minima.
- dimagrimento.
- modificazione della composizione dei liquidi corporei.

questo tipo di quadro si riscontra in alcune condizioni MORBOSE CRONICHE, non si tratta di una condizione caratteristica delle patologie tumorali ma interessa tutte le patologie ad andamento cronico:

- malattia neoplastica.
- suppurazioni croniche.
- scompenso cardiaco.
- nefrite cronica.
- malnutrizione.
- malattie endocrine.
- età senile.
- AIDS.
- tubercolosi.
- lebbra
- leishmaniosi
- morbo di crohn.
- malattia polmonare cronica ostruttiva.
- fibrosi cistica.
- ustioni estese

MECCANISMI DI INNESCO:

la maggior parte dei fattori di innesco dei processi della cachessia dipende dal TNF:

- Il TNF attiva le lipasi e favorisce lo smaltimento delle riserve lipidiche.
- Il TNF in collaborazione con L'INTERFERONE GAMMA inibisce la SINTESI DI MIOSINA: questi pazienti non solo perdono massa grassa, ma anche massa magra incrementando i fenomeni di cachessia.
- l'IL6 attiva il sistema della UBIQUITINA e provoca una DEGRADAZIONE DELLA MIOSINA.
- il pIF proteolysis induction factor, prodotto dal tumore, favorisce lo smaltimento della massa magra.
- TNF provoca un incremento:
 - della produzione di LEPTINA E INSULINA.
 - LEPTINA E INSULINA sono fattori ANORESSIGENICI e favoriscono la attivazione di recettori per melanocortina.
 - si producono NORADRENALINA, DOPAMINA E SEROTONINA.

questi neuromediatrici incrementano il livello di ANORESSIA E LIPOLISI.

La massa tumorale certamente consuma metaboliti e riserve energetiche, tuttavia questo fattore non è in alcun modo sufficiente a determinare la situazione di cachessia in questione.

APPROCCIO TERAPEUTICO:

ci sono delle ottime possibilità per quanto riguarda l'approccio al problema della cachessia, nello specifico:

- IMPOSTAZIONE DI UNA DIETA IPERCALORICA PER VIA ORALE.
- NUTRIZIONE PARENTERALE quando questo non è possibile.

la terapia può essere quindi molto efficace a questo proposito.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE:

le sindromi paraneoplastiche sono SINDROMI ASSOCIATE AL TUMORE A QUADRO CLINICO NON PREOCCUPANTE ma che possono essere MOLTO UTILI NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLO STESSO.

- PRODUZIONE ORMONALE ECTOPICA: il tumore può produrre ormoni o sostanze simil ormonali in modo molto significativo. Sicuramente ricordiamo:
 - SINDROME DI CUSHING che si associa alla produzione di molecole caratteristiche della ipofisi come ACTH e POMC; si verifica generalmente in caso di CANCRO A PICCOLE CELLULE DEL POLMONE.
 - IPERCALCEMIA la cui conseguenza diretta è una ASTENIA: forti astenie con affaticamento per sforzi lievissimi, si verificano in caso di:
 - CARCINOMA MAMMARIO, POLMONARE, RENALE E DELL'OVAIO, in questi casi incrementa la produzione di:
 - PTH.
 - PTH related protein.
- Fattori stimolanti la ipercalcemia.
- MIELOMA, LEUCEMIE E METASTASI DI QUESTE PATOLOGIE TUMORALI: in questo caso È L'OSTEOLISI AD ESSERE DETERMINANTE PER L'INCREMENTO DELLA CALCEMIA.
- Individuare una ipercalcemia anomala e associarla ad una patologia neoplastica di questo tipo consente di iniziare la terapia anche con 8 mesi di anticipo.
- NEURITI E NEUROMIOPATIE si tratta di patologie associate prevalentemente a carcinomi POLMONARI E DELLA MAMMELLA. Il quadro sintomatologico può essere molto diverso:
 - dolore molto forte.
 - formicolio lungo determinate zone.
 - disestesia in particolare:
 - alterazioni delle percezioni di caldo e freddo.
 - Iperestesia.
 - ipoestesia nelle forme più gravi: il nervo risulta in questo caso abbastanza compromesso.

Queste patologie POSSONO ASSOCIARSI A QUADRI PATOLOGICI MOLTO DIFFERENTI tra cui i più comuni sicuramente riguardano la compressione delle radici spinali.

- TROMBOFLEBITI MIGRANTI si parla di SINDROME DI TROUSSEAU: tutti i tumori maligni si accompagnano, come accennato, a patologie di tipo trombotico, in questo caso SI FORMANO DELLE FLEBITI:
 - DI PICCOLO CALIBRO

- FREQUENTI
- IN ZONE MOLTO DIFFERENTI TRA LORO.

Il fenomeno si associa alla attività del TNF e della TROMBOPLASTINA TISSUTALE.

- ACANTHOSIS NIGRIGANS si tratta di una IPERCHERATOSI VERRUCOSA CUTANEA che si verifica in associazione a cancro:
 - dello stomaco.
 - del polmone.
 - Dell'utero.
- OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA associata in particolare al CANCRO DEL POLMONE: si tratta della comparsa di bottoni ossei nella parte distale delle ossa lunghe, a livello DI POLSO, CAVIGLIA E FALANGI eventualmente accompagnata da:
 - ARTRITE.
 - IPOCRATISMO DIGITALE: dita a bacchetta di tamburo dove l'ultima falange risulta particolarmente rigonfia.

Molto spesso questo tipo di patologia si rinviene a diagnosi del tumore già effettuata, si associa a:

- pneumopatie diffuse.
- cardiopatie cianogene.
- epatopatie.
- colite ulcerosa.
- CID coagulazione intravascolare disseminata: si tratta di una conseguenza tipica del CARCINOMA DELLA PROSTATA e della LEUCEMIA POLICITICA ACUTA.

I MARKERS TUMORALI:

si tratta di markers utili fondamentalmente nella conferma di DIAGNOSI e nella valutazione della RISPOSTA ALLA TERAPIA IMPOSTATA. I controllo dei markers è relativamente poco costoso e da dei risultati apprezzabili entro certi limiti.

ANTIGENI ONCOFETALI:

si tratta di markers non specifici ma associati alla presenza di neoplasia.

- CEA antigene carcino embrionario: si tratta di un marker che compare in alcuni tipi di cancro ma non presenta una grande specificità o sensibilità. Nello specifico si associa a neoplasie di:
 - COLON soprattutto, molto utilizzato in chirurgia.
 - POLMONE.
 - FEGATO.
 - STOMACO.
 - PANCREAS.
 - MAMMELLA.

ma incrementa anche in caso di CIRROSI ALCOLICA , EPATITE E MORBO DI CROHN, la sua specificità è quindi relativamente significativa.

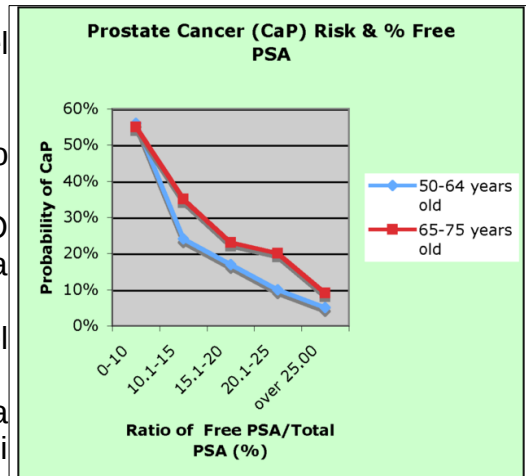
- AFP alfa fetoprotein CHE INCREMENTA IN CASO DI NEOPLASIE DI:
 - fegato.
 - testicolo.

si manifesta anche in caso di CIRROSI, EPATITE, SOFFERENZA FETALE IN GRAVIDANZA.

MARKERS TUMORE SPECIFICI:

markers specificamente associati ad una data forma neoplastica:

- PSA prostate specific antigen e PSMA prostate specific membrane antigen, si associano al CANCRO DELLA PROSTATA.
- IMMUNOGLOBULINE tipiche del plasmocitoma.
- ORMONI SPECIFICI:
 - CALCITONINA prodotta dal cancro midollare della tiroide.
 - serotonina e bradichinina, MENO SPECIFICI ma utili nel follow up della SINDROME DA CARCINOIDE.
 - ADRENALINA E NORADRENALINA nel FEOCROMOCITOMA.
 - HCG human corionic gonadotropin tipica del cancro del testicolo: interventi precoci consentono una guarigione ottimale in questo caso.
- MUCINE come la CA125: è un mucopolisaccaride caratteristico del carcinoma dell'ovaio.
- MUTAZIONI SPECIFICHE, soprattutto:
 - APC mutata caratteristica del cancro del colon.
 - P53 mutata in una grande quantità di patologie tumorali.



Questo grafico mostra la associazione statistica tra livelli di PSA e cancro alla prostata.

immagine tratta da wikipedia

PATOGENESI DELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA:

la patogenesi dei tumori è stata in buona parte chiarita, tuttavia negli ultimi anni sono stati sconvolti molti degli schemi prefigurati e il margine di incertezza è ancora notevole. Dal punto di vista pratico riconosciamo tre fasi:

- INIZIAZIONE.
- PROMOZIONE.
- PROGRESSIONE.

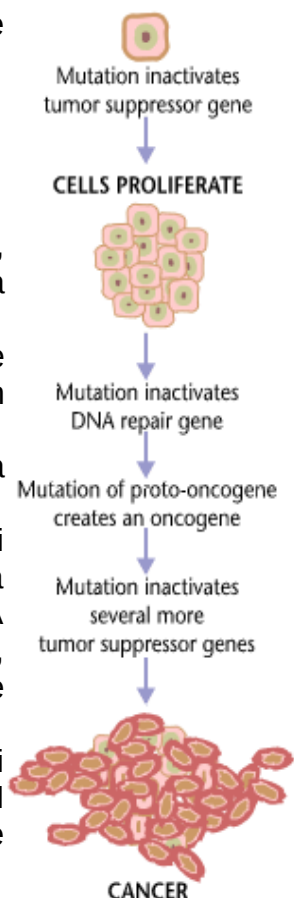
INIZIAZIONE:

si tratta semplicemente di un DANNO AL DNA, una MUTAZIONE, questo primo momento è assolutamente essenziale. Tale prima mutazione può essere:

- EREDITARIA a carattere fondamentalmente recessivo: le mutazioni ereditarie a carattere dominante generalmente non sono compatibili con la vita.
- ACQUISITA si parla di cancerogenesi chimica, fisica e da agenti esterni in generale.

Una volta acquisita, incrementa la probabilità di ulteriori mutazioni che possono dare vita ad una neoplasia vera e propria. La mutazione, a meno che non derivi dalla linea germinale, INTERESSA UN'UNICA CELLULA: da questa cellule si svilupperà poi un tumore, si parla quindi di MONOCLONALITÀ DELLA NEOPLASIA. A provare quanto sottolineato si possono portare due esempi:

- sicuramente la leucemia mieloide cronica: gli anticorpi prodotti dalle numerosissime cellule presenti nel sangue sono TUTTI UGUALI a dimostrazione del fatto che il clone predecessore era unico.



- I POLIMORFISMI DELLA GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI confermano la presenza di una unica popolazione cellulare di origine: di fatto risulta meno convincente della precedente in quanto di fatto la presenza di tale isoforma può essere un fattore predisponente o associato alla patogenesi della neoplasia.

PROMOZIONE:

si tratta di un processo multistep essenziale per la moltiplicazione delle cellule: a seguito della prima mutazione non si forma chiaramente un TUMORE MALIGNO, i cambiamenti utili alla sua formazione avvengono a seguito di una serie di trasformazioni del genoma. Alla base della moltiplicazione ci sono quindi:

- mutazioni di almeno 4 geni:
 - 2 proto oncogeni: geni che hanno a che fare con la divisione cellulare e che di fatto risultano nel tumore maligno alterati da mutazioni di grado differente. sono tendenzialmente DOMINANTI.
 - 2 onco soppressori: geni essenziali ai meccanismi di CONTROLLO DELLA CRESCITA, possono in questo caso sparire o non funzionare bene, sono tendenzialmente RECESSIVI. Nel complesso possono risultare mutati:
 - CARE TAKER: sono geni deputati alla riparazione delle eventuali alterazioni presenti a livello cromosomico, la loro alterazione porta alla IMPOSSIBILITÀ DI RIPARARE IN MANIERA ADEGUATA IL DNA e si parla di INSTABILITÀ GENOMICA.
 - GATE KEEPER: sono geni atti al controllo del ciclo mitotico, fondamentalmente questi geni hanno la funzione di bloccare la proliferazione e stimolare la apoptosi.

un caso particolare è rappresentato dalla APLO INSUFFICIENZA: si tratta di una condizione per cui la instabilità di uno dei due alleli porta alla alterazione della funzione anche del secondo, questo avviene tipicamente per la proteina p53.

Questo pattern di mutazioni è noto dalla esperienza, non è dato sapere quale mutazione sia avvenuta prima o quale dopo e quale fosse più o meno importante rispetto alla formazione del tumore.

- EFFETTI CELLULARI che derivano di fatto dalle variazioni genotipiche ovviamente, nello specifico una cellula neoplastica acquisisce:
 - LA POSSIBILITÀ DI EVADERE DALLA APOPTOSI come avviene tipicamente per mutazioni della p53.
 - UN POTENZIALE REPLICATIVO ILLIMITATO: mentre gran parte delle popolazioni cellulari adulte già dopo la nascita perde la attività delle TELOMERASI, nelle cellule tumorali i processi di allungamento dei TELOMERI SI RIATTIVANO a causa della perdita di funzione di geni gate keeper.
 - AUTONOMIA DAI FATTORI DI CRESCITA: la cellula acquisisce la capacità di moltiplicarsi indipendentemente dalla presenza o assenza di fattori di crescita nell'ambiente. Spesso i protooncogeni codificano per:
 - fattori di crescita.
 - recettori dei fattori di crescita.
 - AUTONOMIA DA REGOLAZIONE ESTERNA NEGATIVA, le cellule diventano insensibili a:
 - TGFbeta che, seppur in associazione ad altri fattori, determina la inattivazione delle cicline.
 - CAMs: sono molecole inibitori delle chinasi ciclina dipendenti.

PROGRESSIONE:

Consiste nell'accumulo di mutazioni: giunti a questa fase, la trasformazione neoplastica è già avvenuta, la progressione consiste nell'accumulo e nel recupero di caratteristiche nuove, oltre al meccanismo di replicazione cellulare infatti, nella massa cellulare neoplastica SI ALTERANO ALTRE VIE METABOLICHE E SI MANIFESTANO ALTERAZIONI FENOTIPICHE VIA VIA MAGGIORMENTE CONSISTENTI. Dal punto di vista microscopico si assiste a:

- SVILUPPO DI ATIPIE CELLULARI E TISSUTALI:
 - alterazioni del rapporto nucleo citoplasma: passa da 1:4-1:6 anche a 1:1.
 - il tessuto si discosta sempre di più dal tessuto di origine.
- NEO ANGIOGENESI.
- INFILTRAZIONE NEI TESSUTI ADIACENTI.
- METASTASI.

LE CELLULE STAMINALI E LA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA:

sappiamo che le cellule staminali sono molto presenti nel nostro organismo e si collocano sia a livello di tessuti CHE SI RIGENERANO ATTIVAMENTE sia a livello di TESSUTO CHE INVECE SONO CONSIDERATI IMMORTALI come il tessuto cardiaco o quello cerebrale. Sembra che le cellule staminali di provenienza del midollo osseo siano le principali responsabili di fenomeni neoplastici nell'organismo dei mammiferi, nello specifico si sono eseguiti numerosi esperimenti tra cui ricordiamo il seguente:

- sono state eliminate tramite terapia radiante ad un topo il tutte le cellule del midollo osseo.
- Si è eseguito un trapianto di midollo da un altro topo.
- Si è indotto un tumore a livello gastrico.

Grazie a specifiche analisi è stato possibile apprezzare che le cellule del tumore dello stomaco APPARTENEVANO TUTTE ALLA LINEA CELLULARE TRAPIANTATA, erano cioè di derivazione del midollo osseo trapiantato.

Questo ed altri esperimenti hanno consentito di determinare come LE CELLULE TUMORALI MALIGNI DERIVINO DAL MIDOLLO OSSEO nella TOTALITÀ DELLE NEOPLASIE MALIGNI UMANE E MAMMIFERE.

CARATTERI DELLA CELLULA STAMINALE TOTIPOTENTE:

la cellula staminale totipotente ha tutte le caratteristiche per generare un fenomeno di tipo tumorale, nello specifico:

- non ha specifiche molecole di adesione.
- ha capacità moltiplicative illimitate.
- ha un fenotipo non differenziato.

IL PROCESSO DI TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA:

- LA CELLULA STAMINALE EMBRIONALE SI PORTA AL TESSUTO PERIFERICO, questa cellula:
 - può mutare e dare vita ad un CARCINOMA A CELLULE EMBRIONALI, assolutamente indifferenziato e molto aggressivo.
 - Può cominciare a DIFFERENZIARSI.
- si forma una CELLULA DI TRANSIZIONE che può andare incontro a:
 - trasformazione neoplastica e quindi dare vita ad un TUMORE MOLTO POCO DIFFERENZIATO.
 - continuare a DIFFERENZIARSI.
- la cellula BEN DIFFERENZIATA può quindi andare incontro a:
 - FORMAZIONE DI SPECIFICI TUMORI ASSOCIATI AL TESSUTO E BEN

DIFFERENZIATI.

- Ulteriore DIFFERENZIAZIONE.
- la cellula ormai INTEGRATA NEL TESSUTO PUÒ:
 - ANDARE INCONTRO A MUTAZIONI CHE NE DETERMINANO UNA PROLIFERAZIONE ULTERIORE, ma risulta tanto differenziata da dare vita unicamente a TUMORI BENIGNI, disturbi della moltiplicazione cellulare ma che non provocano fenomeni angiogenetici ne tantomeno danno forme di metastasi.
 - evolvere a CELLULA DIFFERENZIATA TERMINALE la quale non potrà andare incontro a mutazioni neoplastiche benigne o maligne.

Alla luce di questa nuova teoria relativa alla patogenesi dei tumori, la terapia con cellule staminali rende diviene potenzialmente molto pericolosa:

- le cellule staminali in presenza di una lesione vengono richiamate da quel dato tessuto: tendenzialmente sono FATTI INFIAMMATORI LOCALI a provocare questi fenomeni.
- le cellule staminali divengono cellule CANCEROGENE:
 - o direttamente a livello del midollo osseo e viaggiano quindi nel sangue in forma già mutata e alterata.
 - o a livello del tessuto dove si impiantano: in qualsiasi fase siano giunte nel tessuto, possono subire delle mutazioni più o meno considerevoli.

la gravità del fenotipo tumorale è correlata prevalentemente al momento in cui la trasformazione neoplastica avviene quindi.

chiaramente quindi la somministrazione di:

- terapia con cellule staminali.
- terapia con fattori di crescita che VENGONO AMPIAMENTE UTILIZZATI IN TERMINI TERAPEUTICI per curare diverse patologie.

È da valutare con estrema attenzione.

TUMORI EREDITARI E TUMORI INDOTTI DA FATTORI ESTERNI:

fattori ereditari e fattori esterni possono contribuire alla trasformazione neoplastica della cellula staminale:

- esistono delle alterazioni cellulari ereditarie capaci di provocare UNA INSTABILITÀ GENOMICA CHE FAVORISCE IN MODO ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVO LA FORMAZIONE DI FENOTIPI CANCEROGENI NELLE CELLULE STAMINALI: ad oggi si pensa i fattori ereditari correlati alla epidemiologia del cancro siano PRINCIPALMENTE FATTORI DI INSTABILITÀ piuttosto che mutazioni vere e proprie. Fanno ovviamente eccezioni condizioni specifiche.
- fattori esogeni di natura molto differente, da stimolazioni batteriche e virali a cancerogeni chimici, HANNO UN MAGGIORE EFFETTO SU CELLULE CHE SONO PER LORO NATURA GENETICAMENTE INSTABILI e che sono cioè predisposte alla mutazione, in caso contrario è molto più difficile che il processo avvenga, anche se non impossibile.

I due fattori quindi FAMILIARE e AMBIENTALE si sovrappongono tra loro e hanno peso molto significativo nella patogenesi della patologia neoplastica.

APPROCCIO TERAPEUTICO:

dal punto di vista pratico quindi è indispensabile:

- PREVENIRE L'INSTAURARSI DI ULTERIORI INSTABILITÀ GENETICHE.
- IMPEDIRE LA AZIONE DI FATTORI DI CRESCITA.

La instabilità genomica ha un ruolo fondamentale nella impostazione della terapia antitumorale: un farmaco antitumorale ad azione antitumorale ha effetto solo se

somministrato continuativamente nel tempo, in caso contrario la INSTABILITÀ GENOMICA TENDE A RIPRESENTARSI E A PORTARE ALLA RECIDIVIZZAZIONE DELLA PATOLOGIA. Un approccio terapeutico completo prevede quindi:

- UNA TERAPIA DIRETTA CONTRO IL TUMORE ed eventualmente contro il fenotipo che specificamente presenta.
- UNA TERAPIA ANTIBLASTICA DIRETTA CONTRO LE CELLULE STAMINALI AD AMPIO SPETTRO al fine di limitare i processi di INSTABILITÀ CHE HANNO CAUSATO LA NEOPLASIA.

CANCEROGENESI ASSOCIATA A MUTAZIONI SPECIFICHE:

le patologie che danno una forte predisposizione allo sviluppo di forme neoplastiche sono MOLTO POCHE E BEN NOTE e presentano, ovviamente, una pericolosità molto elevata. Al di là di queste situazioni particolarmente note ed emblematiche, esistono anche delle forme poco chiare e sfumate dal punto di vista epidemiologico.

SINDROMI EREDITARIE:

danno la quasi certezza di andare incontro a processi di tipo NEOPLASTICO, hanno cioè una elevata penetranza ed espressività anche se il genotipo del singolo paziente può influire in modo significativo sullo sviluppo della patologia e sulle sue tempistiche. Nello specifico ricordiamo:

- adenomatous polyposis coli APC che predispone a carcinomi di:
 - colon
 - intestino.
 - Endometrio.
- multiple endocrine neoplasia, associata alla espressione delle proteine MEN 1 e 2, si associa all'oncogene RET. Questo tipo di patologia predispone a neoplasie di:
 - tiroide.
 - Paratiroidi.
 - Surrene.
 - altre ghiandole.

si associa inoltre a NEUROFIBROMATOSI E MACCHIE CAFÈ AU LAIT.

- Li Fraumeni, si tratta di una MALATTIA EREDITARIA IN CUI LA PROTEINA p53 RISULTA NON FUNZIONANTE: i tipi di tumore associati sono molto differenti chiaramente.
- Retinoblastoma: patologia neoplastica associata alla mutazione del gene Rb, in caso di omozigosi il retinoblastoma si sviluppa in entrambi gli occhi. Talvolta precede un osteosarcoma. Si tratta di due patologie neoplastiche MOLTO GRAVI soprattutto DELL'INFANZIA:
 - in caso di retinoblastoma gli occhi vanno rimossi immediatamente, la malignità della neoplasia è molto consistente infatti.
 - l'osteosarcoma porta a morte molto rapida e provoca dei dolori molto forti.

Il retinoblastoma è una delle patologie neoplastiche più studiate in assoluto, nel caso specifico possiamo dire che riconosciamo due forme differenti:

- FORMA EREDITARIA dove il paziente:
 - è PORTATORE DELLA MUTAZIONE DI UNO DEI DUE ALLELI PER VIA GERMINALE, mentre l'altro allele è normale.
 - Ad una certa età subentra una seconda mutazione che determina lo sviluppo di questo RETINOBLASTOMA.
- FORMA SPORADICA: IN QUESTO CASO LE MUTAZIONI SONO ENTRAMBE SOMATICHE, nessuna delle due deriva dalla linea germinale. Si pensa che la

mutazione in uno degli alleli PREDISPONGA IN QUALCHE MODO ALLA MUTAZIONE DELL'ALTRO anche se non sono noti i meccanismi che stanno alla base di tale predisposizione. Si parla nel caso specifico di PERDITA DELLA ETEROZIGOSITÀ o loss of heterozygosity.

Il fattore RB è un ANTIONCOGENE, controlla la attività di un ELONGATION FACTOR essenziale per i processi di proliferazione cellulare:

- normalmente il fattore RB risulta IPOFOSFORILATO e non consente la attivazione dell'ELONGATION FACTOR.
- durante il ciclo cellulare RB RISULTA IPERFOSFORILATO E LIBERA L'ELONGATION FACTOR CONSENTENDO LA DUPLICAZIONE DELLA CELLULA.

le mutazioni DI RB LO RENDONO INCAPACE DI CONTENERE LA AZIONE DELL'ELONGATION FACTOR e possono essere di tipo differente:

- il fattore Rb può risultare semplicemente sempre fosforilato e di conseguenza incapace di contenere la attività dell'elongation factor.
- Il fattore Rb può risultare stericamente alterato ed essere incapace di legare l'elongation factor che risulta sempre libero nel citosol.
- xeroderma pigmentoso, si tratta di una alterazione dei geni CARE TAKERS, le mutazioni alla base della patologia sono molto diverse ma il fenotipo risulta fondamentalmente il medesimo: non funziona il meccanismo di NUCLEOTIDE EXHISION REPAIR. La patologia in questione si manifesta come una IPERSENSIBILITÀ AI RAGGI ULTRAVIOLETTI della luce solare e neon, i bambini esposti a tali radiazioni sviluppano:
 - TREMENDE DERMATITI.
 - NEOPLASIE CUTANEE MALIGNI.sono suscettibili inoltre ad altre forme tumorali anche se non in maniera così sistematica: la esposizione cutanea è un fattore predisponente molto forte per i tumori della pelle.
- atassia telengectasia ATM: la ATM è un sensore del danno del DNA, fisiologicamente tale proteina
 - fosforila BRCA-1 e RAD-51 che riparano il DNA.
 - attiva la p53.Si manifesta con:
 - andatura atassica.
 - formazione di angiomi cutanei a livello delle estremità.
- hereditary non polyosis colon cancer HNPCC: si tratta di patologie dovute a disfunzione del meccanismo di riparazione detto MISMATCH REPAIR.
- sindrome di bloom, si tratta di una sindrome da ridotto sviluppo legata ad instabilità



delle strutture cromosomiche che si rompono e riarrangiano.

- anemia di fanconi: si tratta una anemizzazione dipendente da una IPOPLASIA MIDOLLARE che interessa l'intero midollo osseo, in tali condizioni si registra una generale predisposizione A DIVERSE PATOLOGIE NEOPLASTICHE. Fondamentalmente si tratta di una alterazione dei processi di ubiquitinazione di alcune proteine cellulari associate alla limitazione della proliferazione.

TUMORI SOGGETTI A PREDISPOSIZIONE FAMILIARE:

si tratta di patologie tumorali a patogenesi multifattoriale, il rischio risulta in questi casi INCREMENTATO DI DUE-TRE VOLTE, molto molto inferiore rispetto ai casi precedentemente descritti. Alcune neoplasie sicuramente coinvolte sono:

- CANCRO DEL COLON.
- CANCRO DELLA MAMMELLA in particolare in relazione a:
 - BRCA-2 (breast cancer type 2 associated protein): si tratta di un oncosoppressore, essenziale alla riparazione di determinati danni al DNA.
 - recettore per L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR.
- OVAIO.
- CERVELLO.
- MELANOMI.

Fondamentalmente si tratta di una predisposizione associata alla instabilità GENOMICA DELLA CELLULA STAMINALE che, giunta al tessuto periferico, SUBISCE UNA SERIE DI MUTAZIONI CHE PORTANO ALLA FORMAZIONE DELLA NEOPLASIA.

ALTERAZIONI EPIGENETICHE:

SI TRATTA DI ALTERAZIONI EPIGENETICHE ASSOCIATE ALLA PROGRESSIONE TUMORALE: non sappiamo quale sia la causa, ma sappiamo che c'è una PREDISPOSIZIONE AD ANDARE INCONTRO A QUESTE SPECIFICHE NEOPLASIE. Alcuni esempi sono:

- PAX GENES paried box DNA binding domain 1-9: sono geni attivi nell'embrione e che nell'adulto dovrebbero essere spenti. Tali geni POSSONO RIATTIVARSI NELL'ADULTO guidando:
 - processi rigenerativi
 - amplificazioni di cloni.
 - amplificazione di cellule popolazioni di cellule progenitrici.Di fatto possiamo riconoscere la presenza di geni:
 - ONCO SOPPRESSORI come:
 - pax6.
 - pax9.
 - CHE SI CORRELANO AD UNA MAGGIORE AGGRESSIVITÀ TUMORALE, quali:
 - pax2.
 - pax3.
 - pax5.
 - pax8.
- ONCMIRS o onco micro RNAs: sono piccoli RNA a funzione di controllo particolarmente attivi in relazione al controllo della attività virale. Queste brevi sequenze possono bloccare LA TRASCRIZIONE DI SEQUENZE DI DNA e la TRADUZIONE DI SEQUENZE DI RNA: un miRNA può bloccare differenti DNA e RNA che presentano sequenze compatibili con esso. Ricordiamo che:
 - In caso di infezione VIRALE la cellula PRODUCE DEI miRNAs che

INTERFERISCONO CON LA TRASCRIZIONE e TRADUZIONE DELL'RNA VIRALE.

- Controllano FISIOLGICAMENTE la ESPRESSIONE GENICA DELLA CELLULA.

gran parte dei geni che codificano per questi miRNAs si colloca IN REGIONI FRAGILI DEL CROMOSOMA che risultano SPESSO MUTATE O ALTERATE NELLE FORME NEOPLASTICHE, SI PARLA QUINDI DI ONCO miRNAs.

- alterazioni di questi miRNAs possono favorire la SINTESI DI FATTORI DI CRESCITA che possono INCREMENTARE LA PROBABILITÀ DI TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA.
- È ipotizzabile una terapia basata su miRNAs: indurre la produzione di micro sequenze adeguate potrebbe ridurre la espressione di oncoproteine.
- Se la mutazione di queste sequenze avviene a livello della CELLULA STAMINALE, questa acquisirà una instabilità genetica NOTEVOLE.
- DNA METHYLATION PATTERN: la metilazione del DNA è essenziale al fine di impedirne la trascrizione e NUMEROSI GENI NEL NOSTRO GENOMA SONO BLOCCATI DA QUESTO MECCANISMO DI METILAZIONE. Questo processo interessa sia geni ancestrali sia geni non utili alla cellula. Di fatto:
 - Nel corso dello sviluppo fasi DI METILAZIONE, DEMETILAZIONE E RIMETILAZIONE sono essenziali al fine di regolare l'espressione genica nel tempo.
 - nel corso della evoluzione della cellula tumorale, geni differenti e sequenze differenti possono essere metilate e demetilate.

La METILAZIONE di geni di controllo e la DEMETILAZIONE di geni stimolanti la proliferazione, può essere SIGNIFICATIVA NELLA EVOLUZIONE NEOPLASTICA DELLA CELLULA, nello specifico ricordiamo che:

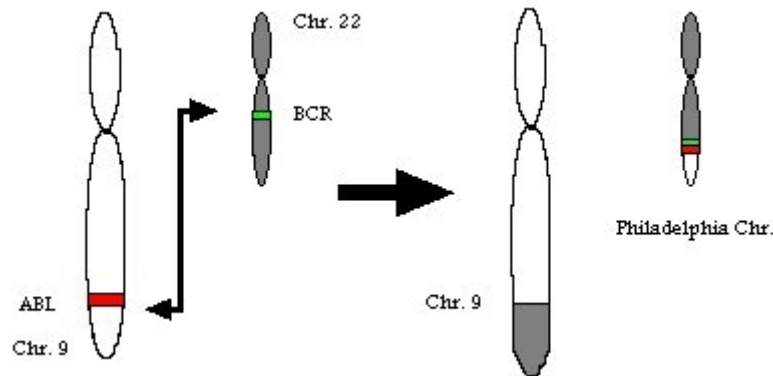
- Alterazioni della DNA METIL TRANSFERASI, che basa la sua funzione sul riconoscimento di CpG island, sequenze di DNA APPOSITE, danno una FORTISSIMA PREDISPOSIZIONE ALLE TRASFORMAZIONI NEOPLASTICHE.
- nella FECONDAZIONE ASSISTITA spesso si verificano fenomeni DI ALTERAZIONE DEI DNA METHYLATION PATTERN.

ALTERAZIONI CROMOSOMICHE PREDISPONENTI:

queste alterazioni risultano facilmente valutabili al cariotipo, generalmente si tratta di:

- ALTERAZIONI CROMOSOMICHE quali:
 - INVERSIONI.
 - TRASLOCAZIONI, tra cui ricordiamo:
 - LINFOMA DI BURKITT: è un linfoma registrato fondamentalmente in Africa, soprattutto in associazione ad infezioni virali da EBV. Questa patologia si associa ad una traslocazione cromosomica per cui il gene myc dal cromosoma 8 viene traslocato al cromosoma 14. Come noto il CROMOSOMA 14 CONTIENE LE SEQUENZE CODIFICANTI PER LE IMMUNOGLOBULINE, il gene myc, oncogene, VIENE QUINDI STIMOLATO IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO e la cellula B prolifera in modo molto significativo.
 - CROMOSOMA PHILADELPHIA: si associa alla LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA. Nello specifico la TRASLOCAZIONE interessa:
 - abl PROVENIENTE DAL CROMOSOMA 9.
 - bcr PROVENIENTE DAL CROMOSOMA 22.

abl e bcr formano UNA SEQUENZA IBRIDA SUL CROMOSOMA 9: SI TRATTA DI UNA TIROSIN CHINASI A POTERE STIMOLANTE LA PROLIFERAZIONE CELLULARE. ESISTE UN FARMACO SPECIFICO L'IMITIMAB: inibendo la tirosin chinasi in questione la patologia viene tenuta sotto controllo, sembra inoltre che associando alla terapia una azione immunosoppressiva, si riesca a bloccare la patologia in modo maggiormente duraturo.



- **AMPLIFICAZIONI GENICHE**, nello specifico ricordiamo:
 - **HSR** homogeneously stain region o regione che si colora omogeneamente: al cariotipo si osserva una banda molto lunga colorata omogeneamente a causa della **MOLTIPLICAZIONE DI SEQUENZE OMOLOGHE**; tali sequenze possono assumere una azione stimolante la proliferazione.
 - **DOUBLE MINUTES**: si tratta di frammenti di cromosoma composti di sequenze geniche amplificate.un tipico esmpio di HSR è il gene N-Myc, tipicamente coinvolto nel **NEUROBLASTOMA**.

PREDISPOSIZIONI NON EREDITARIE ALLE NEOPLASIE:

possiamo riscontrare la presenza di una serie di eventi che correlata alla insorgenza di patologie neoplastiche, nello specifico:

- **iperplasia dell'endometrio**: l'endometrio, a seguito di una stimolazione cronica, può andare incontro a iperplasie fino alla displasia della cervice, non si tratta di una patologia neoplastica ma può preludere ad essa.
- **metaplasia dell'epitelio bronchiale**: la metaplasia è un netto cambiamento del fenotipo cellulare che, pur mantenendosi nell'ambito di quello stesso tessuto di derivazione embrionale, muta il suo aspetto. Nel fumatore, dove l'epitelio bronchiale risulta sottoposto a stress notevoli, **L'EPITELIO BRONCHIALE VA INCONTRO A QUESTO TIPO DI PROCESSO** e passa dal caratteristico epitelio pseudostratificato ad un epitelio piatto.
- **cirrosi**: la cirrosi è una trasformazione del tessuto epatico caratterizzata:
 - dalla formazione di una fibrosi.
 - Da una parziale rigenerazione che porta alla formazione di **PSEUDOLOBULI**.Si tratta in ogni caso di un processo di attiva rigenerazione **NEL CORSO DEL QUALE** si possono **FORMARE DELLE MUTAZIONI NEOPLASTICHE**.
- **infiammazione**: tutte le forme di infiammazione vengono liberate delle sostanze perossidanti capaci di alterare le strutture cellulari a tutti i livelli, dalla membrana al nucleo. **IN QUESTE SITUAZIONI GLI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDI**

POSSONO PROTEGGERE DA ULTERIORI TRASFORMAZIONI. Condizioni infiammatorie predisponenti possono essere:

- colite ulcerosa.
- morbo di crohn: si tratta di una ileite regionale segmentaria.
- Gastrite.
- epatite cronica.
- pancreatite cronica.

L'INFIAMMAZIONE RICHIAMA LE CELLULE STAMINALI e di conseguenza non può che predisporre alla formazione di una neoplasia.

CONDIZIONI PRECANCEROSE SPECIFICHE:

nello specifico possiamo avere:

- GASTRITE TROFICA cioè una iperplasia della mucosa gastrica.
- CHERATOSI SOLARE altra forma di iperplasia associata allo strato più esterno della cute.
- COLITE ULCEROSA CRONICA.
- ADENOMA VILLOSO DEL COLON.
- LEUCOPLACHIE: si tratta di iperplasie associate a metaplasia del tessuto epiteliale a livello delle mucose del CAVO ORALE, VULVA E PENE.
- LEOMIOMI.
- ADENOMI PLEIOMORFI.

CANCEROGENESI CHIMICA:

sicuramente dal punto di vista molecolare una delle principali mutazioni associate alla cancerogenesi chimica è la MUTAZIONE DI APC, NELLO SPECIFICO si tratta di una PROTEINA ESSENZIALE ALLA DISTRUZIONE DI UNA BETA CATENINA che, liberata dal suo sito di legame sulla membrana, stimola LA PROLIFERAZIONE CELLULARE; nello specifico il quadro è il seguente:

- viene alterata o distrutta la funzione di APC: si pensa che la radice della mutazione sia da imputarsi a fattori infiammatori, in questa fase FANS e ANTINFIAMMATORI possono essere utili.
- Alcuni cicli cellulari innescati giungono al termine.
- Con il tempo si arriva alla alterazione della funzione della p53.
- Viene ridotta la attività del TGF β , fattore limitante la proliferazione.
- Si arriva al polipo e quindi al cancro del colon.

Esiste quindi una GERARCHIA di mutazioni generalmente e di OBIETTIVI TERAPEUTICI UTILI.

Anche la cancerogenesi chimica quindi va incontro alle canoniche tre fasi precedentemente viste:

- INIZIAZIONE cioè una prima mutazione senza la quale la cellula non muta il suo fenotipo, nello specifico alcune sostanze chimiche possono provocare questo fenomeno:
 - sono composti ELETTROFILI: sono composti capaci di legare il DNA direttamente.
 - devono avere la capacità di FORMARE DEGLI ADDOTTI: dei complessi covalenti con le basi che formano il DNA.
 - perché la mutazione risulti efficace, la CELLULA SI DEVE REPLICARE ALMENO UNA VOLTA:
 - fintanto che il composto permane legato alla sequenza genica, la alterazione risulta relativamente indifferente.

- quando la cellula entra in fase di replicazione, il composto elettrofilo associato alla sequenza determina UNA ALTERAZIONE DELLA SUA REPLICAZIONE.
- si forma una cellula figlia che presenta una ALTERAZIONE DEL GENOMA che può essere di tipo differente.

Il cancerogeno chimico deve permanere legato alla sequenza genica per provocare un danno, in caso contrario, chiaramente, non si registrano alterazioni.

- **PROMOZIONE** la promozione è fondamentale, questo è stato dimostrato grazie a diversi esperimenti, ricordiamo nello specifico che è possibile utilizzare:
 - CATRAME come mutageno.
 - OLIO DI CROTON come promotore, un induttore della proliferazione.

È noto che:

- esponendo un topo pennellandolo al catrame per poi stimolare la proliferazione delle sue cellule cutanee con l'utilizzo di olio di croton, induce un CANCRO CUTANEO.
- Esponendo un topo pennellandolo prima con olio di croton, e in un secondo momento con catrame, non si registrano fenomeni neoplastici.

I due eventi devono quindi avvenire in uno specifico ordine: la mutazione iniziale è fondamentale e su di essa si assommano delle mutazioni secondarie indotte dai processi di moltiplicazione cellulare. Fattori di promozione caratteristici nell'uomo sono:

- alcol e fumo che si associano prevalentemente a neoplasie della laringe: il fumo con la nicotina è un tipico mutageno mentre l'alcol è un caratteristico promotore in quanto induce fenomeni di infiammazione.
- fenobarbital: tende a stimolare la espressione di TGFβ: il TGF β normalmente ha una azione inibente la proliferazione e stimolante la apoptosi, ma se accompagnato a mutazioni delle pathway intracellulari, acquisisce la capacità di stimolare la proliferazione cellulare.
- grassi alimentari: una grande quantità di acidi biliari sembra abbia la capacità di indurre un cancro del colon.
- Estrogeni: presentano un elevato potere trofico.
- **PROGRESSIONE.**

PREFERENZA DELLE MUTAZIONI:

determinati tipi di cancerogeni CHIMICI TENDONO A DARE SPECIFICHE MUTAZIONI, nello specifico ricordiamo:

- aflatossina che dà mutazioni della p53
- cancerogeni chimici di qualsiasi tipo tendono a dare mutazioni della proteina p21.

DIVERSI TIPI DI CANCEROGENI CHIMICI:

i cancerogeni chimici possono essere definiti sulla base della loro capacità di generare una mutazione in:

- **DIRETTI** che come tali presentano la capacità di formare addotti; si tratta di UNA CLASSE MOLTO RISTRETTA DI COMPOSTI, ricordiamo:
 - ciclofosfamide.
 - Clorambucil.
 - Melfalan.
 - Nitrosourea.

sono spesso utilizzati come ANTIBLASTICI: spesso vengono utilizzati nella terapia antitumorale in modo efficace, è sempre in ogni caso importante ricordare il fatto

che possono avere un effetto cancerogeno.

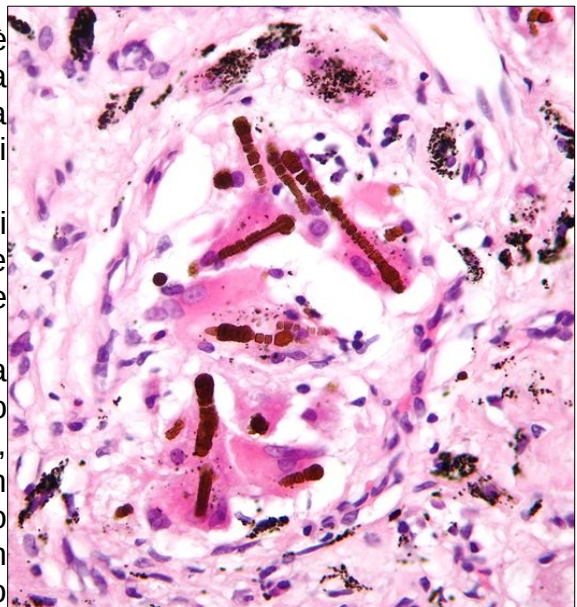
- **INDIRETTI** necessitano di una elaborazione biochimica che renda tali composti elettrofili e capaci di legarsi al DNA, generalmente il metabolismo di questi composti prevede la azione di:
 - **MEOS** citocromo p450 dipendente; si tratta del sistema microsomiale inducibile che trasforma buona parte dei cancerogeni indiretti in cancerogeni attivi.
 - **GLUCURONAZIONE EPATICA**: il fegato innesca delle molecole di acido glucuronico sul cancerogeno rendendolo **SOLUBILE ED ELIMINABILE CON LE URINE**.

CANCEROGENI INDIRETTI SONO:

- **IDROCARBURI AROMATICI CICLICI** come:
 - idrocarburi aromatici policiclici quali:
 - benzopirene.
 - Benzoantracene.Sono tipicamente presenti nel fumo, negli alimenti bruciati, nei derivati del benzolo come la benzina.
- **AMINE AROMATICHE** come la **BETA NAFTIL AMINA**, si tratta del derivato di un colorante la **ANILINA** che:
 - VIENE TRASFORMATA IN BETA NAFTIL AMINA.
 - subisce una **GLUCURONAZIONE EPATICA**.
 - Raggiunge il rene tramite il sangue.
 - Viene escreta nell'uretere.
 - A livello **VESCICALE** incontra una **GLUCURONIDASI** che **LIBERA IL COMPOSTO ATTIVO** che agisce in questa sede **DETERMINANDO UN CARCINOMA DELLA VESCICA**.
- **NITROSAMINE** come i **NITRATI** tipicamente utilizzati per la fertilizzazione, questi composti non sono di per se stessi tossici, tuttavia:
 - i nitrati non cancerogeni vengono trasformati in **NITRITI** dalla azione di **BATTEI NITRIFICANTI**.
 - i **NITRITI** sono **CANCEROGENI NOTI** soprattutto in relazione al **CARCINOMA GASTRICO**.

Un significativo problema è rappresentato dalla conservazione della verdura: la conservazione non perfetta della verdura provoca la formazione di questi composti.

- **COLORANTI AZONICI**: molti coloranti alimentari di colore rosso o arancione oggi vietati, hanno un forte potere cancerogeno.
- **CANCEROGENI NATURALI** come la **AFLATOSSINA**: si tratta del prodotto biologico di un **MICETE**, l'*aspergillus flavus*, presente a livello del granturco, anche in questo caso l'infestazione avviene in caso di conservazione eseguita non correttamente. La pericolosità di questo **MUTAGENO È DETERMINATA DALLA**



Fibre di asbesto (il materiale ferruginoso) in tessuto polmonare.

immagine tratta da wikipedia

COMBINAZIONE DI QUESTE PATOLOGIE CON L'EPATITE B: in questi casi si assiste alla formazione di una forte cirrosi e mutazioni della proteina p53.

- **ALTRI CANCEROGENI:**
 - ASBESTO o amianto si correla:
 - al mesotelioma pleurico, cancro molto maligno delle pleure, tipico dei lavoratori dell'amianto.
 - cancro polmonare tipico dei fumatori.
 - cromo e nickel si correlano a cancro del polmone.
 - arsenico si correla con il cancro della cute.
 - diossina che da una disregolazione dei geni PAX, geni embrionali precedentemente descritti.

CANCEROGENESI DA RADIAZIONI:

l'energia radiante è chiaramente stata associata a fattori di genesi tumorale, sappiamo tuttavia che la latenza con cui le mutazioni mediate da radiazioni possono divenire evidenti, risulta molto differente e generalmente molto prolungata nel tempo. Di fatto possiamo riconoscere come AGENTE MUTAGENO due tipologie di radiazione: la RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA e LA RADIAZIONE IONIZZANTE.

RAGGI ULTRAVIOLETTI:

cancri associati alla struttura cutanea sono tipicamente soggetti a influenze derivate dalla esposizione a raggi ultravioletti, nello specifico:

- CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE E CARCINOMA A CELLULA BASALI sono associati alla ESPOSIZIONE TOTALE ALLA RADIAZIONE cioè al tempo complessivamente trascorso e alla entità della radiazione ricevuta.
- MELANOMA si associa invece a INTENSE E INTERMITTENTI ESPOSIZIONI ALLA LUCE SOLARE.

La sensibilità del soggetto è molto rilevante: la presenza di melanina è altamente protettiva rispetto alla formazione di queste patologie.

Dei tre tipi di raggi UV presenti nella radiazione solare sicuramente I RAGGI UVB sono I PIÙ PERICOLOSI: i raggi UVC, potenti mutageni, sono schermati dallo strato di OZONO presente nell'atmosfera. La pericolosità di questo tipo di radiazione è legata al fatto che È CAPACE DI FORMARE DIMERI DI TIMINA NEL DNA.

RADIAZIONI IONIZZANTI:

si tratta di raggi x e γ , particelle radioattive quali particelle α , β , protoni e neutroni, un tipico esempio è sicuramente la esposizione degli operatori sanitari a raggi x prima che, noti gli effetti di tali radiazioni, si utilizzassero le dovute misure di sicurezza.

LA CANCEROGENESI VIRALE

esistono come noto virus dotati di materiale genetico a RNA e DNA capaci di provocare la trasformazione neoplastica delle cellule che infettano. Di fatto riconosciamo:

- **VIRUS A RNA** si tratta di virus generalmente dotati di trascrittasi inversa nel caso specifico; ricordiamo:
 - HCV hepatitis c virus: predispone, ovviamente, al carcinoma epatico anche se non è chiaro il motivo di tale predisposizione; si pensa che la cirrosi indotta dalla infezione abbia di per se stessa, in associazione alla infiammazione che la accompagna, la capacità di indurre una trasformazione neoplastica.
 - HTLV-1 human T cell leukemia virus-1 che colpisce invece i linfociti di tipo CD4, in questo caso riscontriamo:
 - una latenza estremamente lunga.
 - Tale virus, poco presente nelle nostre regioni, è endemico in diverse regioni

orientali.

Di fatto la azione del virus è quella di bloccare:

- ATM sensore di danno al DNA.

- p16 proteina capace di dare fenomeni di controllo della attività delle cicline.

Tale virus stimola inoltre la produzione di IL2, fattore infiammatorio molto importante capace di stimolare la proliferazione cellulare.

- VIRUS A DNA, questi virus a DNA si integrano abbastanza di frequente nel DNA della cellula ospite; una volta integrati, perdono parte della loro capacità replicativa ma:
 - possono formare degli EPISOMI: si tratta di frammenti di DNA posti al di fuori dei cromosomi e potenzialmente molto pericolosi.
 - Forniscono uno stimolo alla sintesi di nuove proteine che rendono le cellule infette antigeneticamente riconoscibili.

Di fatto ricordiamo alcuni esempi:

- HEPADNA VIRUS tre cui sicuramente ricordiamo L'HBV hepatitis b virus, che predispone al carcinoma epatico; tale virus risulta endemico:

- in Africa.

- In estremo oriente.

una proteina sintetizzata dal virus HA LA CAPACITÀ DI LEGARE LA p53, a questa alterazione diretta si associano spesso:

- flogosi generata dalla infezione.

- Aflatossina che, come accennato, si associa spesso al carcinoma epatico.

In ogni caso il carcinoma si sviluppa lentamente nel tempo, a seguito della cirrosi.

- HERPES VIRUS COME L'EBV: il virus di epsteinn barr presenta un forte tropismo per le cellule B, nello specifico per il recettore CD21. Il virus ha la capacità di produrre una proteina, la EBNA-2, che di fatto interferisce con la ATTIVITÀ delle CICLINE. Le conseguenze di una infezione da EBV possono quindi essere:

- mononucleosi.

- linfoma di burkitt che però si verifica solo NELLE REGIONI DOVE LA MALARIA È ENDEMICA: sembra che la associazione di queste due patologie infettive stimoli la traslocazione tra i cromosomi 8 e 14, caratteristica di questa patologia.

- Nei pazienti immunodepressi, soprattutto pazienti affetti da AIDS o sotto trattamento immunosoppressivo, si possono avere dei LINFOMI A CELLULE B.

- carcinoma nasofaringeo: tale particolare neoplasia solida della faringe si registra praticamente unicamente in CINA MERIDIONALE.

- linfoma di Hodgkin: linfoma caratterizzato dalla presenza di CELLULE DI STERNBERG; si tratta di linfociti B di dimensioni molto grandi la cui presenza determina probabilmente:

- sintesi di fattori di crescita.

- proliferazione delle cellule B e T.

L'EFFETTO DEFINITIVO DELLA INFEZIONE È LEGATO ALLA PRESENZA DI FATTORI DI STIMOLAZIONE E COSTIMOLAZIONE, che possono essere molto diversi.

PATOGENESI:

- il virus si associa al recettore CD21 e infetta le cellule.
- le proteine virali hanno la capacità di stimolare la proliferazione cellulare provocando una MONONUCLEOSI ATTIVA.
- il virus espone i suoi antigeni sulla superficie cellulare e dopo qualche settimana o mese LE CELLULE POSSONO ANDARE INCONTRO A DUE DESTINI:
 - LE CTL ne PROVOCANO LA MORTE e la infezione si risolve senza conseguenze.
 - LE CELLULE B NON VENGONO ELIMINATE e subiscono una serie di MUTAZIONI, tra cui eventualmente la TRASLOCAZIONE 8-14, che possono indurre patologie le NEOPLASTICHE sopra descritte.Altre mutazioni somatiche possono poi favorire l'evoluzione del fenotipo tumorale.
- HPV il virus del papilloma virus, esistono diverse sottofamiglie di papilloma virus, ricordiamo:
 - HPV 1,2,4,6,7,11: sono genotipi BENIGNI associati alla formazione di verruche e papillomi.
 - HPV 16,18,31: sono genotipi maligni, si associano spesso a carcinoma della CERVICE UTERINA.Tutte queste isoforme virali producono DELLE PROTEINE DETTE E6 ED E7, dove:
 - E6 blocca la proteina p53.
 - E7 blocca:
 - p53
 - p21
 - RB-E2Fnel complesso hanno una azione molto significativa sui meccanismi di controllo della proliferazione cellulare E LA BENIGNITÀ O MALIGNITÀ DELLA INFEZIONE SEMBRA SIA DOVUTA A DUE FATTORI
 - primariamente ALLA DIVERSA FORZA DI LEGAME TRA E6 ED E7 E LE PROTEINE SUBSTRATO DELLA LORO AZIONE.
 - secondariamente a POLIMORFISMI DELLA p53: forme polimorfiche di questa proteina possono non alterarne la funzione ma generare una maggiore suscettibilità alla azione di E6 ed E7.Il genoma virale, integrandosi in quello cellulare, perde parte dei suoi meccanismi di controllo e viene in alcune parti maggiormente espresso, inoltre spesso alla alterazione in questione si assommano stimoli quali:
 - fumo.
 - Estrogeni.Possiamo identificare una SERIE DI FASI DELLE MUTAZIONI DELLA MUCOSA UTERINA diagnosticabili tramite un BANALISSIMO PAP TEST; nell'ordine possiamo identificare:
 - metaplasia cioè cambiamenti fenotipici della struttura cellulare.
 - displasia dove non è riconoscibile la presenza di un tessuto epiteliale.
 - Carcinoma in situ: le cellule del campione sono chiaramente e francamente neoplastiche, MA NON HANNO ANCORA OLTREPASSATO LA MEMBRANA BASALE.
 - carcinoma.

Giunti ad un qualsiasi stadio di trasformazione, il processo può fermarsi o procedere ma non regredisce mai alla normalità.

In presenza di UN CARCINOMA IN SITU, che deve essere immediatamente rimosso, possono non essere presenti ulteriori mutazioni, tuttavia è importante ricordare che le cellule circostanti sono state esposte ai medesimi fattori di mutazione.

- SKV O SARCOMA KAPOSI VIRUS: questo virus ha la capacità di bloccare la proteina p53, spesso infezioni da SKV si associano ad AIDS conclamato.

IMMUNOLOGIA TUMORALE:

generalmente assieme al complesso maggiore di istocompatibilità la cellula tumorale espone UN ANTIGENE CARATTERISTICO O RICONOSCIBILE CHE LA RENDE AGGREDIBILE DA PARTE DEL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO. Come per ogni tipo di risposta immunitaria possiamo distinguere anche nella reazione al tumore:

- UNA FASE AFFERENTE nella quale sono coinvolti ANTIGENI E ANTIGEN PRESENTING CELLS.
- UNA FASE EFFERENTE nella quale sono coinvolte PREVALENTEMENTE CELLULE CITOTOSSICHE sia della immunità innata che della immunità acquisita.

GLI ANTIGENI TUMORALI:

gli antigeni tumorali possono essere molto differenti a seconda dell'agente eziologico principalmente coinvolto nella formazione della neoplasia e a seconda del tessuto dal quale la neoplasia origina, di fatto riconosciamo:

- antigeni codificati da geni espressi unicamente da cellule tumorali, estremamente rari, praticamente inesistenti.
- Antigeni espressi in forma MUTATA dalla cellula tumorale.
- Antigeni espressi FISIOLGICAMENTE A DATI STADI DELLA EVOLUZIONE CELLULARE e che RIEMERGONO NEL FENOTIPO TUMORALE, alcuni esempi sono la alfa fetoprotin e l'antigene carcino embrionario, markers molto utilizzati.
- Antigeni che vengono SUPERESPRESSI DALLA CELLULA TUMORALE, come avviene normalmente.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA AL TUMORE:

LA RISPOSTA IMMUNITARIA AL TUMORE SI ESTRINSECA CITOLOGICAMENTE PRINCIPALMENTE IN UNA MASSA LINFOMONOCITARIA CHE CIRCONDA IL TUMORE E COMBATTE LA SUA ESPANSIONE, naturalmente questa fase è preceduta da processi differenti che non vengono normalmente rilevati in quanto silenti. Le cellule coinvolte sono fondamentalmente:

- cellule NK.
- Cellule CTL.
- Cellule Th: nello specifico svolgono un ruolo di richiamo e proinfiammatorio che risulta, nel bene e nel male, fondamentale.
- Monociti macrofagi, richiamati in sede dalle cellule T helper principalmente.

Le cellule NK risultano fondamentali nella eliminazione DEL TUMORE NEI SUOI PRIMI STADI in quanto sono in grado di eliminare cellule che espongano fattori alterati a livello della loro superficie, a prescindere da fenomeni di immunizzazione.

MEZZI DI EVASIONE TUMORALE:

la neoplasia tende a reagire alla presenza di una risposta immunitaria, di fatto il tumore è in grado di:

- CREARE DEI CLUSTER DI CELLULE TUMORALI dove le cellule poste

internamente sono protette dalla azione citotossica.

- NON PRESENTARE ANTIGENI: si tratta di una ipotesi possibile, ma improbabile, giunta ad un livello di trasformazione elevato, la cellula difficilmente non presenta antigeni.
- PUÒ ESSERE IPOESPRESSO L'MHC DI CLASSE I: in questo caso gli antigeni cellulari presenti non possono essere aggrediti canonicamente, saranno le cellule NK O ALTRE FORME DI CITOTOSSICITÀ, in nessun modo le CTL potranno intervenire. Si è tentato di stimolare la esposizione di MHC di classe I tramite l'utilizzo di INTERFERON γ .
- PRODURRE DELLE CITOCINE INIBITORIE come il TGFbeta che di fatto RIDUCE LA POSSIBILITÀ DI AZIONE DELLE CELLULE T CITOTOSSICHE.
- SECERNERE ANTIGENI capaci di indirizzare la risposta immunitaria in altre sedi o su bersagli non corretti.
- RECLUTARE CELLULE REGOLATRICI COME I MACROFAGI M2 capaci di produrre citochine ANTINFIAMMATORIE.
- IPERESPRIMERE FATTORI DI INIBIZIONE DEL COMPLEMENTO come CD55, CD49 E CD46.

IMMUNOGENICITÀ E METASTASI:

una cellula tumorale UNA VOLTA ARRIVATA NEL SANGUE VIENE RICONOSCIUTA DALLE PIASTRINE COME UNA COMPONENTE TISSUTALE E RIVESTITA COMPLETAMENTE DALLE STESSE: di fatto risulta CELATA LA SUA ANTIGENICITÀ e la cellula può portarsi a livello del tessuto periferico dove eventualmente dare delle metastasi.

IL CORTISOLO

sappiamo che l'infiammazione è essenziale al fine di arginare i danni che possono derivare dalla aggressione di un agente infettivo, nello specifico si possono registrare:

- VASODILATAZIONE LOCALIZZATA.
- RALLENTAMENTO DEL FLUSSO EMATICO.
- DIAPEDESI LEUCOCITARIA.

Dal punto di vista macroscopico questi eventi si manifestano con TUMOR, RUBOR, CALOR E DOLOR.

La risposta infiammatoria può essere, soprattutto nel momento in cui sia disponibile un sistema sanitario efficiente, MOLTO PERICOLOSA SE ESAGERATA ED ESASPERATA, questo è tanto vero che:

- il 5% della popolazione occidentale soffre di malattie autoimmuni.
- L'asma, facilmente curabile con il cortisone, è una patologia molto comune.
- La sepsi ha una mortalità molto elevata.

il nostro organismo è capace di controllare L'INFIAMMAZIONE TRAMITE IL CORTISOLO, un ormone STEROIDEO FONDAMENTALE PRODOTTO DALLA GHIANDOLA SURRENALE.

IL CORTISOLO:

prodotto a partire dal colesterolo tramite una serie di enzimi e processi complessi a livello della regione FASCICOLATA DELLA GHIANDOLA SURRENALE, presenta dei precursori comuni ad altri ormoni steroidei tra cui soprattutto L'ALDOSTERONE, nello specifico il CORTICOSTERONE è il punto di incontro tra le due vie metaboliche, E GLI ANDROGENI. Il cortisolo viene poi trasformato in CORTISONE per poter agire a livello periferico.

AZIONE DEL CORTISOLO:

la attività del cortisolo viene innescata in particolare da due fattori:

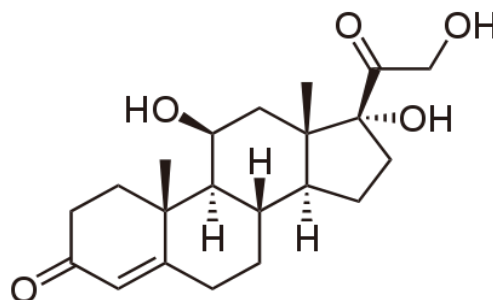
- LE CITOCINE MESSE IN CIRCOLO.
- LE AFFERENZE DOLOROSE.

Questi stimoli convergono, tramite vie nervose e tramite il sangue, all'ipotalamo stimolando la produzione di CRF che va ad agire sull'ipofisi stimolando la produzione di ACTH; l'ACTH a sua volta stimola la produzione di CORTISOLO che:

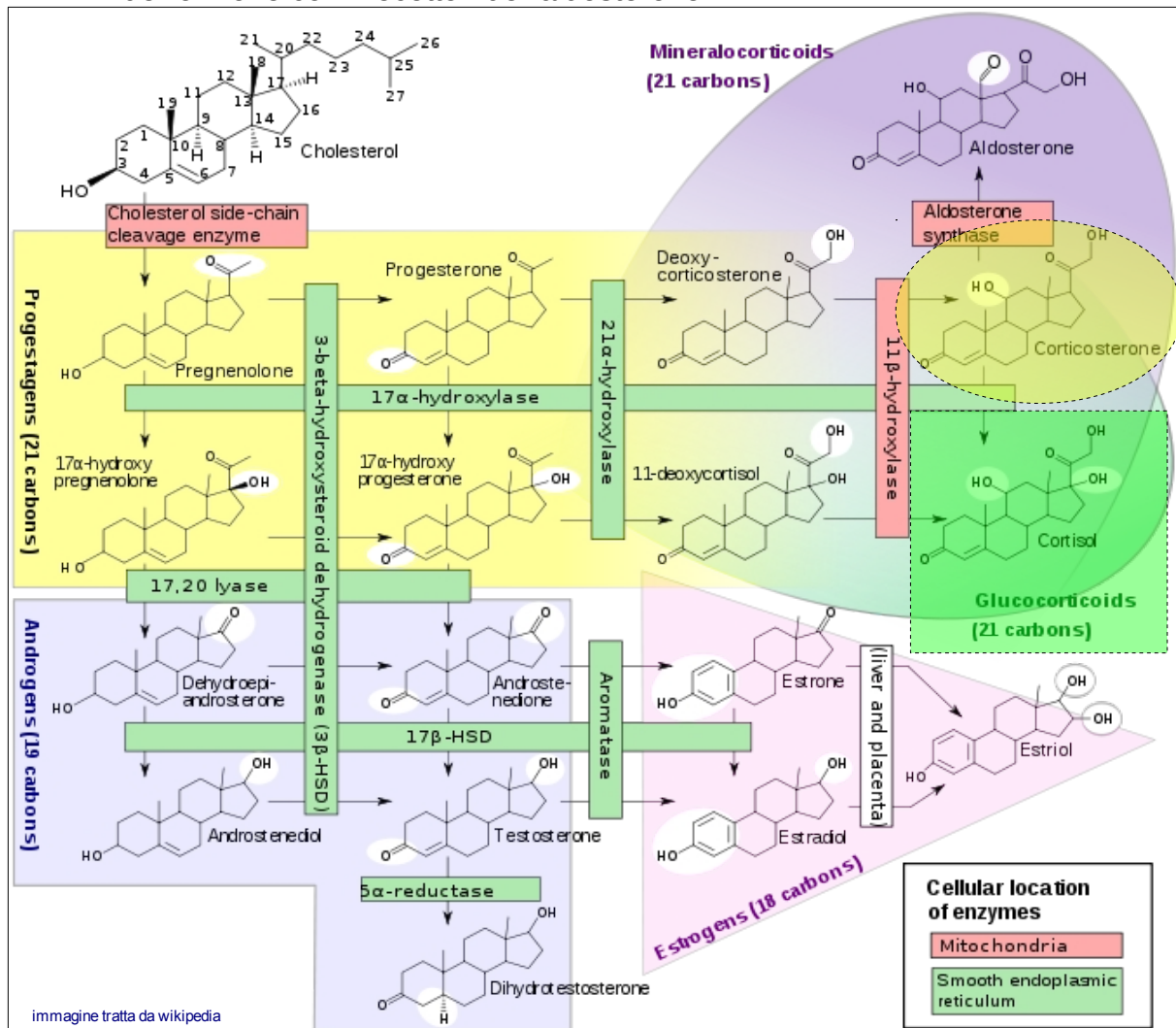
- agisce su vari organi quali:
 - muscolo dove induce una insulino resistenza.
 - Adipe.
 - Fegato dove induce la gluconeogenesi.

In linea generale induce uno stato di INSULINO RESISTENZA DIFFUSO su VARI ORGANI NON ESSENZIALI AL FINE DI POTENZIARE LA RIGENERAZIONE TISSUTALE E LA ATTIVITÀ DEL SISTEMA IMMUNITARIO. Dal punto di vista pratico presenta degli effetti collaterali notevoli.

- agisce tramite un sistema a feedback:
 - sul sistema immunitario.
 - sulla ipofisi.



- Sull'ipotalamo.
- sul sistema vascolare: questo particolare effetto è dovuto alla compatibilità dell'ormone con i recettori dell'aldosterone.



MECCANISMO MOLECOLARE DI AZIONE:

il cortisolo è un ormone lipofilo e presenta un recettore citoplasmatico riscontrabile in quasi tutte le cellule e overespresso nelle cellule della infiammazione, tale recettore:

- è normalmente associato alla HSP 90 necessaria a mantenere il recettore in una conformazione corretta e ben posizionata.
- Penetrato nel citoplasma, il cortisolo forma degli ETERODIMERI CON IL SUO RECETTORE e penetra nel NUCLEO.

L'AZIONE NUCLEARE:

nel complesso agisce stimolando e inibendo fattori di trascrizione, tra cui il fattore k, differenti:

- stimola espressione di alcune proteine, in particolare induce la produzione di proteine antinfiammatorie tra cui la annessina1 che:
 - blocca la fosfolipasi A2.
 - blocca la sintesi di COX2 e LOX.
- Inibisce la espressione di altre proteine tra cui:
 - riduce la produzione di proteine infiammatorie tra cui INTERLEUCHINE E

- sindromi nefrosiche.
- patologie allergiche.
- Asma: nel caso specifico risulta assolutamente il farmaco di scelta.
- Infezioni, soprattutto nel momento in cui la risposta infiammatoria sia decisamente eccessiva.
- trapianti di organo.
- Parto pretermine: il β metasone in caso di parto pretermine incentiva la produzione di surfactante nel polmone fetale e lo rende maggiormente compatibile con una respirazione autonoma.

Dal punto di vista antinfiammatorio questi prodotti farmaceutici sono importantissimi in quanto **BLOCCANO TUTTI I FATTORI INFIAMMATORI**, soprattutto lipidici, **PRIMA CHE QUESTI VENGA SINTETIZZATI**:

- bloccano la azione della fosfolipasi A2.
- Bloccano la azione della COX e della LOX.

EFFETTI COLLATERALI:

gli effetti collaterali associati alla terapia con corticosteroidi sono molto significativi e sono legati sia alla azione del cortisolo in quanto tale sia agli effetti determinati dal legame di questo ormone con recettori non propri. Tra gli effetti collaterali ricordiamo:

- **IPERTENSIONE ENDOCRANICA** legata all'aumento della risposta vasale stimolato dalle catecolamine prodotte soprattutto, nello specifico si manifesta con:
 - cataratte posteriori soprattutto nel bambino piccolo trattato con alte dosi.
 - glaucoma.
- **EFFETTI CENTRALI** l'ormone, essendo lipofilo, attraversa la barriera ematoencefalica e da:
 - sintomi psicotici.
 - sintomi depressivi anche se più raramente.
- **REDISTRIBUZIONE DELL'ADIPE** nello specifico:
 - **GOBBA DI BUFALO**: redistribuzione del tessuto adiposo a livello della schiena.
 - **INCREMENTO DELL'ADIPE ADDOMINALE**.

Il principio secondo cui si formano questi depositi di adipe sarebbe legato alla diversa sensibilità degli adipociti dell'organismo umano: gli adipociti addominali e dell'adipe della gobba sarebbero insensibili all'effetto catabolico dell'ormone.
- **AZIONE VASCOLARE** che si manifesta con:
 - **VASOCOSTRIZIONE** diretta.
 - **SODIO RITENZIONE**: il cortisolo trattiene sodio e acqua in quanto agisce sui recettori dell'aldosterone.
- **CATABOLIZZAZIONE DEL TESSUTO ELASTICO** che si manifesta con:
 - **ASSOTTIGLIAMENTO DELLA PELLE**.
 - **ECCHIMOSI**.
 - **STRIE RUBRE**.
- **OSTEOPOROSI**: induce la produzione di osteoclasti.
- **IPERGLICEMIA**: la insulino resistenza indotta a livello muscolare e adiposo e la gluconeogenesi epatica stimolano un incremento della glicemia, terapie con glucocorticoidi possono di fatto **SLATENTIZZARE UNA PATOLOGIA DIABETICA**.
- **AUMENTO DELLA SENSIBILITÀ ALLA INFEZIONE**: indebolisce le difese immunitarie in generale ed induce la apoptosi dei linfociti.
- **GAMBE E BRACCIA SOTTILI** a causa della atrofia muscolare dovuta a:
 - insulino resistenza del muscolo che induce la catabolizzazione di proteine.

- il glucosio prodotto viene indirizzato al sistema immunitario per svolgere le funzioni necessarie.
- FACIES LUNARIS caratteristica dell'ipercorticosurrenalismo.
- SISTEMA RIPRODUTTIVO: la corticale del surrene produce anche androgeni e l'incremento dei livelli di cortisolo, dotato di una certa affinità per i recettori degli androgeni, interessa anche questo aspetto.

Dal punto di vista clinico l'ideale sarebbe riuscire a separare gli effetti DI SINTESI dagli effetti DI BLOCCO DELLA SINTESI di modo da rendere possibile una terapia efficace.

PATOLOGIE GENETICHE:

tutto quanto concerne le patologie genetiche ha a che fare con MUTAZIONI DEL DNA che possono essere:

- PUNTIFORMI cioè di un singolo nucleotide.
- DI SEQUENZE che possono essere distinte in:
 - codificanti.
 - non codificanti.
- DI CROMOSOMI che possono essere quindi autosomi o cromosomi sessuali.

LE MUTAZIONI PUNTIFORMI:

le mutazioni di singoli nucleotidi possono essere estremamente importanti dal punto di vista clinico e possono interessare:

- SEQUENZE CODIFICANTI per cui distinguiamo mutazioni di tipo:
 - SENSE per cui la proteina viene prodotta, queste possono essere essere:
 - conservative: fondamentalmente la mutazione non altera la struttura della proteina e la sua funzione nonostante risulti di fatto alterato un amminoacido.
 - non conservative: caso tipico è la ANEMIA FALCIFORME, si tratta della mutazione di un amminoacido.
 - NON SENSE caratterizzate cioè dalla formazione di un CODONE DI STOP: la trascrizione in questo caso si blocca; un tipico esempio è la talassemia $\beta 0\beta 0$ dove la catena beta risulta non espressa.
- SEQUENZE NON CODIFICANTI, nello specifico possono essere:
 - sequenze promoter o enhancer per cui si verificano delle alterazioni dei meccanismi di controllo, esempi tipici sono la TALASSEMIA ALFA e alcune forme di TALASSEMIA BETA.
 - giunzioni di splicing per cui si hanno fenomeni di DEFECTIVE SPLICING: in questo caso il trascritto maturo non viene prodotto e non è possibile sintetizzare la proteina.

I MICRO RNA:

si tratta di piccoli RNA a funzione di controllo rispetto alla trascrizione e traduzione di determinati geni, nel complesso questi piccoli frammenti di nucleotidi BLOCCANO O RIDUCONO LA SINTESI DI MOLTI GENI DIVERSI che presentino lungo la loro sequenza una serie di nucleotidi compatibili con l'RNA stesso,

DICER PROTEIN:

le dicer protein sono le proteine responsabili della trasformazione di trascritti di RNA doppio strand in piccoli RNA monostrand, cioè i miRNAs. Si stima approssimativamente che:

- il nostro organismo codifica per circa 1000miRNAs CHE INTERFERISCONO CON LA SINTESI E LA ATTIVITÀ DI NUMEROSISSIMI GENI.
- i geni complessivamente controllati o influenzati dalla attività di questi frammenti sono circa dal 30 al 50% dei geni totali espressi dal nostro organismo.

DELEZIONI E INSERZIONI DI SEQUENZE:

le mutazioni di questo tipo possono interessare:

- DI SEQUENZE CODIFICANTI:
 - FRAME SHIFT MUTATION per cui fondamentalmente l'inserzione del o dei nucleotidi provoca una alterazione della sequenza di lettura del gene; alcuni esempi sono:



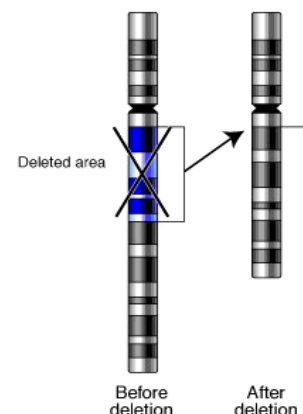
- perdita di una base nel gene della FUCOSIO TRANSFERASI: L'RNA non viene sintetizzato e la transferasi non viene sintetizzata, di conseguenza la struttura del glucide risulta alterata, questo avviene tipicamente nel gruppo sanguigno 0.
- inserzione di una QUADRIPLETTA nella malattia di Tay Sachs: in questo caso non viene prodotta la ESOMINIDASI A in assenza di questo enzima non viene smaltito il GANGLIOSIDE GM2 il cui accumulo genera la neuropatia.
- MUTAZIONI NON FRAME SHIFT, si tratta di mutazioni che portano alla inserzione di tre amminoacidi o di gruppi di amminoacidi in multipli di tre, la lettura viene OPERATA IN MANIERA ADEGUATA, ma VIENE A MANCARE O AD ESSERE AGGIUNTO UN INTERO AMMINOACIDO. Un tipico esempio è la DELEZIONE DELLA FENILALANINA NEL CANALE CLORO che provoca la FIBROSI CISTICA.
- AMPLIFICAZIONE DI TRIPLETTE: si tratta di patologie associate alla amplificazione di sequenze del genoma composte da GUANOSINA E CITOSINA, la amplificazione diviene tanto consistente da alterare la funzione del cromosoma o del gene. Classici esempi sono:
 - sindrome da X fragile: la amplificazione risulta facilmente riconoscibile per il bandeggio che a livello del cromosoma X risulta omogeneo per un lungo tratto. La proteina coinvolta nella mutazione è la FMR-1 o familiar mental retardation 1: in questo caso la sequenza è CGG e viene ripetuta in casi patologici da 29 a 4000 volte, maggiore è il numero delle triplette amplificate, maggiore è la gravità del quadro. Complessivamente si hanno:
 - problemi di ritardo mentale.
 - fenomeni di anticipazione: la amplificazione avviene nella fase della GAMETOGENESI generalmente, di conseguenza di generazione in generazione, aumentando il numero di triplette, la patologia si presenta con quadri SEMPRE PIÙ PRECOCI E PIÙ GRAVI.colpisce soprattutto i maschi chiaramente.
 - COREA DI HUNTINGTON.
 - Distrofia muscolare miotonica.
- DI SEQUENZE NON CODIFICANTI non hanno in questo caso alcuna conseguenza.

MUTAZIONI ASSOCIATE AD ALTERAZIONI CROMOSOMICHE:

riguardano ampie porzioni di un cromosoma e sono chiaramente visibili grazie alle classiche tecniche di BANDEGGIO o con tecniche più moderne come la FISH.

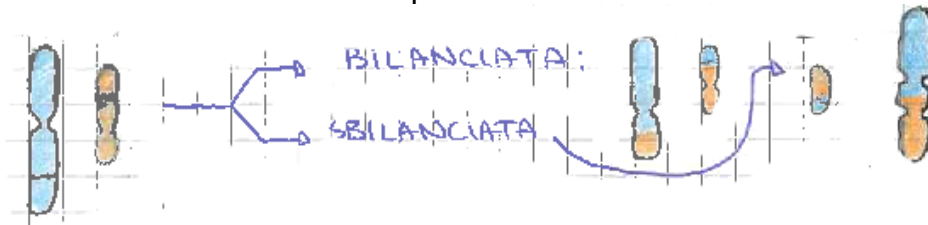
Le alterazioni possono essere nello specifico:

- DI STRUTTURA:
 - DELEZIONI tra cui ricordiamo per esempio la SINDROME DI DE GEORGE: si tratta di una delezione di parte del cromosoma 22 associata a quadri patologici molto differenti ma che risultano di fatto riconducibili alle regioni anatomiche di testa, collo e mediastino.
 - TRASLOCAZIONI cioè lo spostamento di parti di cromosomi nel corredo, possono essere:
 - bilanciate nel caso in cui il passaggio di materiale tra i due cromosomi non compromette la presenza e la



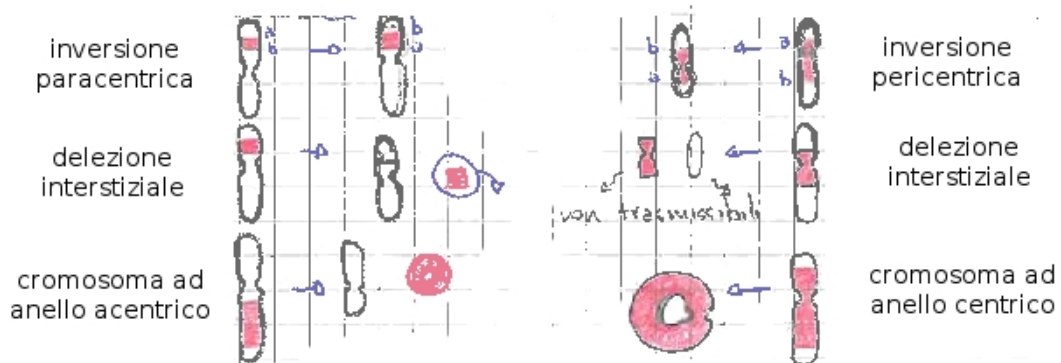
funzione del centromero:

- generalmente la forma è vitale.
- il paziente può produrre gameti non bilanciati durante la gametogenesi.
- non bilanciate: in questo caso la traslocazione compromette la formazione del CENTROMERO, IL MATERIALE GENETICO VIENE QUINDI PERSO durante la MEIOSI o durante qualsiasi mitosi.



la sindrome di DOWN, classicamente associata ad una TRISOMIA DEL CROMOSOMA 21, in taluni casi può risultare DI LIEVE ENTITÀ: parte di questi casi può essere associata non ad una vera e propria trisomia del 21 quanto piuttosto a fenomeni di traslocazione.

- INVERSIONI che prevedono la rottura di un cromosoma e la sua ricomposizione una volta ruotato il materiale traslocato. la inversione presenta gravità differente, può essere:
 - PARACENTRICA quando non interessa il centromero.
 - PERICENTRICA quando interessa il centromero.
- FORMAZIONE DI ISOCROMOSOMI: il cromosoma si rompe a livello del centromero, uno dei due frammenti viene perso mentre l'altro generalmente viene conservato.
- FORMAZIONE DI CROMOSOMI AD ANELLO: nel caso in cui vengano persi i due telomeri del cromosoma, questo può richiudersi su se stesso formando un anello.



- DI NUMERO:
può interessare gli AUTOSOMI:
La alterazione di numero più nota è sicuramente la TRISOMIA DEL 21 in quanto maggiormente compatibile con la vita. Nel caso specifico nel cromosoma 21 possiamo trovare:
 - geni mitocondriali.
 - geni del metabolismo del folato.
 - geni utili alla funzionalità delle cellule nervose.la sindrome è abbastanza comune, 1:700-1000 nati vivi con incremento del rischio

proporzionale all'età della madre, può essere causata da:

- mancata disgiunzione cromosomica a livello dell'ovulo materno.
- traslocazione robertsoniana: si tratta di una traslocazione che interessa il centromero del cromosoma e porta alla formazione di un corredo alterato. Nello specifico:

■ dei due cromosomi che subiscono il processo di traslocazione:

- uno presenta due centromeri e contiene gran parte del materiale genetico.
- l'altro invece non presenta centromeri e viene perso.

quindi di fatto la cellula presenta un unico cromosoma al posto dei due canonicamente presenti. UN individuo portatore di traslocazione potrà formare quindi gameti di questo tipo:

- due gameti normale, dotato di un cromosoma 14 e di un cromosoma 21.
- due gameti anormali, dotati di un cromosoma 14, un cromosoma 21 e il cromosoma neoformatosi.

di conseguenza la prole potrà presentare:

- un corredo normale e bilanciato
- un corredo con una monosomia di uno dei due cromosomi e la trisomia dell'altro.

la traslocazione del cromosoma durante la divisione cellulare post fecondazione porta ad UN MOSAICISMO che giustifica la differente gravità del quadro patologico.



dal punto di vista clinico si associa a:

- facies caratteristica.
- ritardo mentale.
- cardiopatie congenite.
- morbo di alzheimer.
- disturbi immunitari.

generalmente le altre trisomie, tipicamente:

- SINDROME DI PATAU trisomia del cromosoma 13, si caratterizza per:
 - labio e palatoschinesi.
 - ritardo mentale.
- SINDROME DI EDWARD trisomia del cromosoma 19, si caratterizza per:
 - cefalo sproporzionato.
 - problemi di sviluppo osseo.
 - problemi articolari.

Può interessare i CROMOSOMI SESSUALI:

- sindrome di TURNER 45,X molto spesso si tratta di individui MOSAICI: alcune cellule sono normali, altre invece presentano delle alterazioni caratteristiche

della malattia. Si manifesta generalmente con:

- cardiopatie.
- igroma del collo.
- bassa statura.
- amenorrea.
- tiroidite.
- sindrome metabolica.

il quadro patologico può essere molto differente e il FENOTIPO È CHIARAMENTE E SOLAMENTE FEMMINILE.

- KLINEFELETER 47XXY: di fatto le copie del cromosoma X possono anche essere molte di più fino a generare un corredo di tipo 49XXXXY, anche in questo caso spesso si hanno forme di mosaicismo tra i genotipi 46XY e 47XXY, con sintomatologia più attenuata. Si manifesta generalmente con:
 - ipogonadismo.
 - lupus.

Le malattie cromosomiche possono anche PASSARE PER MISCONOSCIUTE fintanto che non VIENE AD ESSERE PERSO MATERIALE CROMOSOMICO.

CARATTERISTICHE DELLE MALATTIE EREDITARIE:

quando si valutano i quadri di trasmissione e gravità delle malattie ereditarie vanno sempre presi in considerazione:

- PLEIOTROPISMO: una mutazione può avere vari effetti clinici e sintomi multipli e differenti.
- ETEROGENEITÀ GENETICA: un unico sintomo può avere alla base una serie di di mutazioni differenti, un tipico esempio è la SORDITÀ.
- MUTAZIONI PROTETTIVE possono essere rilevanti nella risposta a date patologie:
 - delezione della proteina CCR5: il paziente in questione risulta immune ALL'HIV in quanto nella sua prima fase il virus è compatibile unicamente con tale recettore.
 - talassemia e anemia falciforme che risultano come noto PROTETTIVE RISPETTO ALLA MALARIA.

esistono diverse categorie di malattie ereditarie classificate sulla base delle loro modalità di trasmissione:

- malattie MENDELIANE che riguardano geni ad ampio effetto e presentano una trasmissione ben determinata.
- alterazioni dei cromosomi che possono dare malattie:
 - cromosomiche.
 - genomiche.
- malattie ad eredità poligenica e malattie multifattoriali, un tipico esempio è la ipertensione, si tratta di malattie il cui quadro, e in alcuni casi anche la presenza stessa, risulta influenzato in modo forte dall'ambiente.
- malattie da alterazione epigenetica: sono malattie che si verificano successivamente alla fecondazione e che provocano delle alterazioni anche variabili, DOTATE DI UNA TRASMISSIBILITÀ NON PREVEDIBILE IN TERMINI MENDELIANI.

MALATTIE MENDELIANE:

le malattie mendeliane possono essere definite a seconda del cromosoma che le veicola e delle modalità di trasmissione in:

- dominanti.

- recessive.
- Associate al sesso.

come noto nella maggior parte dei casi si tratta di malattie RECESSIVE per cui in caso di ETEROZIGOSI la espressione della malattia è parziale e solo nelle OMOZIGOSI la malattia SI MANIFESTA COMPLETAMENTE: un tipico esempi è la ALFA TALASSEMIA dove possono essere mutati in numero differente i 4 alleli che codificano per la catena alfa della emoglobina provocando quadri patologici molto differenti tra loro.

LA CODOMINANZA:

si tratta di un fenomeno per cui due alleli differenti si esprimono nell'eterozigote contemporaneamente, due esempi tipici sono:

- gruppi sanguigni dove la espressione degli antigeni A e B è contemporanea.
- MHC di classe I e II che sono sempre espressi tutti quanti sulla superficie della cellula.

MALATTIE MENDELIANE DOMINANTI:

si definiscono per le malattie mendeliane dominanti:

- PENETRANZA per cui anche in presenza di una mutazione, la sua espressione può essere variabile in relazione alla influenza derivata:
 - da altri geni che suppliscono o contrastano l'effetto della mutazione.
 - dall'ambiente che può essere più o meno ostile alla mutazione.l'ipertensione arteriosa è modulata da una amplissima serie di geni, ognuno di essi può essere alterato in senso positivo o negativo.
- ESPRESSIVITÀ in presenza di una malattia, questa può presentare gravità differente a seconda di fattori quali:
 - interferenza di altri geni presenti nell'organismo.
 - interferenza dell'ambiente.

caratteristica malattia genetica ad espressività variabile è la FIBROSI CISTICA dove la distribuzione dei canali alterati nell'organismo può essere molto differente generando dei quadri patologici molto variabili.

Per la comprensione della attività e della alterazione di un gene sono fondamentali tre concetti:

- GAIN OF FUNCTION per cui si potenzia la funzione di un gene o di una alterazione genetica che porta ad un incremento o decremento di penetranza ed espressività. Tipico esempio sono le malattie da MOLTIPLICAZIONE DI TRIPLETTE: nella malattia di Huntington per esempio la amplificazione delle triplette porta ad un incremento della produzione di una proteina, la Huntingtina tossica, responsabile del danno neurologico.
- LOSS OF FUNCTION E DOMINANZA NEGATIVA: si tratta di quel meccanismo per cui una proteina mutata ha un effetto dominante negativo sulla controparte sintetizzata dall'allele sano. Esempi tipici sono:
 - mutazioni della p53
 - malattie del collagene come la sindrome di Ehler Danlos e la sindrome di Marfan.
- EVASIONE DALLA REGOLAZIONE A FEED BACK COMPLESSA: una perdita del 50% dei recettori per le LDL provoca IPERCOLESTEROLEMIA E ATROSCLEROSI proprio per la perdita dei meccanismi a feedback che ne regolano la produzione.

MALATTIE MENDELIANE RECESSIVE:

tutte le malattie del metabolismo presentano natura RECESSIVA e di fatto le

manifestazioni sono abbastanza note e uniformi. Una patologia recessiva presenta generalmente:

- penetranza completa.
- esordio precoce: si tratta di malattie pediatriche.

MALATTIE MENDELIANE ASSOCIATE AL SESSO:

le malattie associate a cromosomi sessuali possono essere:

- Y-LINKED: si associano a mutazioni nel corso della spermatogenesi prevalentemente, molto spesso provocano la perdita della fecondità dello spermatozoo. Si trasmettono solo a maschi e sono molto rare, generalmente danno infertilità.
- X-LINKED che possono essere:
 - RECESSIVE, nella femmina non si manifestano tuttavia il 50% DELLE CELLULE E DEI GAMETI PRESENTA IL CROMOSOMA X MUTATO.
 - EMIZIGOSI cioè in presenza non di un altro cromosoma X ma di un cromosoma Y, in questo caso il fenotipo viene COMPLETAMENTE ESPRESSO e il figlio maschio risulta malato. Tipici esempi sono:
 - emofilie.
 - CGD malattia granulomatosa cronica da mancanza di NADPH ossidasi.
 - sindrome da X fragile.

MALATTIE EPIGENETICHE:

sono malattie congenite ereditarie che presentano una ereditarietà NON MENDELIANA, la loro patogenesi è associata alla FECONDAZIONE o AL DOPO FECONDAZIONE, ricordiamo:

- MALATTIE MITOCONDRIALI: sono malattie veicolate da mitocondri che presentano, come noto, un corredo cromosomico proprio.
 - l'eredità deriva unicamente dalla madre: solo la cellula uovo, infatti, presenta mitocondri al momento della fecondazione.
 - sono 37 geni che costituiscono il corredo del mitocondrio:
 - 20 utili per la traduzione.
 - 13 utili per la catena respiratoria.

l'espressione fenotipica interessa nello specifico:

- il sistema nervoso centrale soprattutto.
- il cuore in modo significativo.
- muscoli, fegato e reni in misura minore.

si parla in generale di NEUROMIOAPTIE, un tipico esempio è la NEUROPATIA DI LEBER che si caratterizza per:

- neuropatia ottica.
- aritmie.

che si manifestano tra i 15 e 20 anni, in modo molto precoce.

LA GRAVITÀ DEL FENOTIPO E LA PRECOCITÀ DELLA MALATTIA DIPENDONO DALLA QUANTITÀ DI MITOCONDRI MUTATI: la segregazione dei mitocondri è completamente casuale durante la meiosi di conseguenza alcuni gameti possono essere più o meno interessati dalla mutazione.

- MOSAICISMO GONADICO: si tratta di conseguenze di mutazioni che avvengono NELL'EMBRIONE, DOPO LA FECONDAZIONE E DURANTE LO SVILUPPO quindi, a CARICO DI CELLULE CHE FORMERANNO LE GONADI. Di fatto:
 - il paziente è sano generalmente.
 - i figli sono malati: la gravità del fenotipo è direttamente proporzionale alla

precocità della malattia, tanto più precoce è la malattia, tanti più saranno i cloni di precursori degli spermatozoi mutati, e tanto più grave sarà la malattia.

se la mutazione avviene nello spermatozoo o nell'ovocita riguarderà, chiaramente, solo quell'unico figlio.

- **MALATTIE DA TRIPLETTE:** come accennato si tratta di malattie associate alla moltiplicazione di triplette contenenti gli elementi CG, tali malattie sono tanto più precoci e gravi tanto più elevato è il numero di triplette presenti. A livello clinico nelle diverse generazioni:
 - il primo soggetto che presenta la disfunzione a livello della gametogenesi risulta sano.
 - la moltiplicazione delle triplette avviene in modo sempre maggiore nelle diverse generazioni e i figli risulteranno malati. Il processo tende inoltre ad autoamplificarsi.
 - con l'avanzare delle generazioni il QUADRO SI PRESENTA:
 - sempre più grave.
 - sempre più precoce.

Le mutazioni relative alle patologie da triplette possono interessare:

- **AMPLIFICAZIONE DI SEQUENZE NON TRADOTTE** che possono essere:
 - promoter o introni.
 - sequenze codificanti che vengono metilate e quindi non espresse.non c'è maggiore trascrizione di mRNA in questo caso. Alcuni esempi tipici sono:
 - X fragile dove il gene coinvolto è detto FMRP (familial mental retardation protein). Non viene espresso, ma si registra la sua presenza.
 - epilessia mioclonica progressiva: malattia caratterizzata da convulsioni si manifesta con una crisi epilettica classica cioè contrazioni tonico cloniche.
 - atassia di Friedrich: si caratterizza per un cammino atassico e interessa chiaramente il cervelletto.
 - distrofia miotonica.
- **AMPLIFICAZIONE DI SEQUENZE TRADOTTE**, alcuni esempi sono:
 - corea di Huntington: nel caso specifico la produzione di Huntingtina risulta neurotossica e interessa in particolare i gangli della base, in particolare caudato e putamen.
 - Atassia dove il danno è associato invece prevalentemente al cervelletto.
- **MALATTIE DA GENOMIC IMPRINTING**, si tratta di patologie che interessano gli AUTOSOMI e in particolare si verificano in caso di due mutazioni quali:
 - la prima nella specifica area del cromosoma di uno dei due genitori: si tratta di una METILAZIONE IMPROPRIA che porta al SILENZIAMENTO DI UN DATO GENE.
 - La seconda nella MEDESIMA AREA ma nel cromosoma DELL'ALTRO GENITORE: in questo caso si tratta di una DELEZIONE.entrambi gli alleli sono quindi in qualche modo ALTERATI: a seconda della PROVENIENZA MATERNA O PATERNA DEL CROMOSOMA METILATO, L'EFFETTO FENOTIPICO RISULTERÀ DIFFERENTE, l'appartenenza del cromosoma al padre o alla madre definisce l'imprinting. Nel caso specifico l'inattivazione di un gene risulta organo specifica. Esempi classici sono due sindromi:
 - LA SINDROME DI PRADER WILLI ad IMPRINTING PATERNO: si tratta di una

patologia che da RITARDO MENTALE.

- SINDROME DI ANGELMAN ad IMPRINTING MATERNO in questo caso, la patologia provoca un quadro più complesso:
 - ritardo mentale.
 - atassia.
 - epilessia.
 - riso parossistico.

la mutazione avviene a livello del CROMOSOMA 15 dove è presente un gruppo di geni specifico nell'ambito del quale si svolgono i due processi di mutazione, in ogni caso LA DELEZIONE È SEMPRE LA STESSA e sia nella sindrome di Prader Willy che nella sindrome di Angelman è deleta la sequenza 15q11-13 . Il processo di METILAZIONE avviene a livello delle GONADI durante il processo di gametogenesi.

PATOLOGIA CELLULARE

LA STIMOLAZIONE ALLA ATTIVAZIONE CELLULARE:

Nel nostro organismo gli stimoli capaci di innescare una risposta di natura attivatoria nella cellula sono molto diversi e numerosi; ricordiamo in particolare:

- LE CITOCHINE molecole di segnalazione di natura peptidica.
- LE PROSAGLANDINE.
- ORMONI.
- FATTORI DI CRESCITA.
- MOLECOLE DI ADESIONE: i recettori di adesione possono limitare o incrementare la proliferazione della cellula nel tessuto.
- FATTORI DI DANNO.

questi fattori possono agire, ovviamente, tramite RECETTORI DI MEMBRANA che prevedono un sistema di TRASDUZIONE DEL SEGNALE, o tramite RECETTORI INTRACELLULARI.

A seconda del fattore di stimolazione interessato possiamo avere una VARIAZIONE IN SENSO POSITIVO O NEGATIVO DELLA ATTIVITÀ CELLULARE che si estrinseca con:

- cambiamenti fenotipici.
- rilascio di prodotti cellulari.
- movimento, spesso contrattile, della cellula.
- nel caso in cui LA TRASMISSIONE GIUNGA FINO ALL'INTERNO DEL NUCLEO assistiamo alla attivazione di fenomeni di trascrizione che possono generare o incrementare:
 - variazioni fenotipiche.
 - produzione e rilascio di prodotti cellulari.
- molto spesso ad uno stimolo esterno la cellula risponde tramite la MOLTIPLICAZIONE DEL DNA e SUCCESSIVA PROLIFERAZIONE CELLULARE.

L'insorgenza di UNA PATOLOGIA NEOPLASTICA è molto spesso legata ad una mutazione dei meccanismi di stimolazione alla proliferazione sopra descritti, per esempio:

- una iperproduzione di un ormone.
- una continua stimolazione cellulare attiva in assenza di un LIGANDO o DI UNO STIMOLO che inneschi il RECETTORE.
- una ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE NELLA CELLULA che porta alla attivazione continua di una pathway proliferativa.

ONCOGENI:

Perché si verifichi una condizione di questo tipo è necessaria la presenza di UN ONCOGENE: si tratta del gene mutato che codifica per una proteina alterata che stimola in modo erroneo la PROLIFERAZIONE; un fattore di crescita, per esempio, può essere sintetizzato in forma attiva quando invece non dovrebbe. Il gene non mutato, dal quale si sviluppa l'oncogene, viene detto PROTONCOGENE.

Per questo tipo di geni si parla di GAIN OF FUNCTION.

ANTI-ONCOGENI:

Proprio per impedire il verificarsi di una tale evenienza tutti i meccanismi sopra descritti sono CONTROLLATI IN MODO MOLTO STRETTO da sistemi di controllo presenti nella cellula stessa: ESISTE ANCHE LA POSSIBILITÀ CHE INVECE DI ESSERE ALTERATO UN MECCANISMO DI PROLIFERAZIONE, SIA ALTERATO UN MECCANISMO DI CONTROLLO DEL SEGNALE che perda, quindi, la sua funzione limitante. In questo caso

si parla DI ANTIONCOGENI o GENI ONCOSOPPRESSORI.

Per questo tipo di geni si parla di LOSS OF FUNCTION.

FATTORI DI RIPARAZIONE DEL DNA:

si tratta di enzimi che si occupano di correggere errori di replicazione o mutazioni aberranti della sequenza del DNA; la perdita di funzione di uno di questi meccanismi si TRADUCE CHIARAMENTE IN UN NOTEVOLE INCREMENTO DELLA PROBABILITÀ CHE SI VERIFICHINO MUTAZIONI che, come sappiamo, sono alla base delle patologie neoplastiche.

Anche per questo tipo di geni si parla di LOSS OF FUNCTION.

in ogni caso il gene mutato, per poter causare una patologia neoplastica, deve essere in qualche maniera coinvolto nei meccanismi di MOLTIPLICAZIONE CELLULARE.

LE MUTAZIONI di questo tipo possono essere classificate quindi come:

- EREDITARIE anche se i casi non sono tantissimi.
- ACQUISITE come avviene nella stragrande maggioranza dei casi.

Sia che questa mutazione riguardi una cellula germinale, sia che riguardi una cellula somatica, possiamo considerarla come un mutazione:

- DOMINANTE come avviene nella maggior parte degli oncogeni.
- RECESSIVA come avviene nella maggior parte dei geni oncosoppressori.

Tale differenza è qualitativamente legata alla funzione del gene:

- un protooncogene acquisisce una funzione e stimola la cellula alla proliferazione: è sufficiente che il 50% delle proteine prodotte siano malfunzionanti per dare il via ad una patologia neoplastica.

LE MUTAZIONI SARANNO QUINDI DOMINANTI.

- per quanto riguarda invece l'antioncogene se anche il 50% delle proteine perde la propria funzione, il restante 50% la svolge correttamente limitando la proliferazione cellulare.

LE MUTAZIONI SARANNO QUINDI RECESSIVE.

ALCUNI ESEMPI CLINICI:

mutazione di un antioncogene:

La poliposi del colon è una malattia diffusissima.

un gene detto APC (adenomatous polyposis colon) risulta mutato nel 100% dei pazienti soggetti da questo tipo di patologia. Questa APC fa parte di un complesso di distruzione composto di tre molecole proteiche, tale complesso si occupa di eliminare una CATENINA¹, parte di un complesso di adesione intercellulare. Le catenine, se si dissociano dalla caderina a cui devono aderire, vengono IMMEDIATAMENTE ELIMINATE dal complesso di distruzione in questione a meno che non giunga alla cellula uno stimolo dall'esterno; tale stimolo:

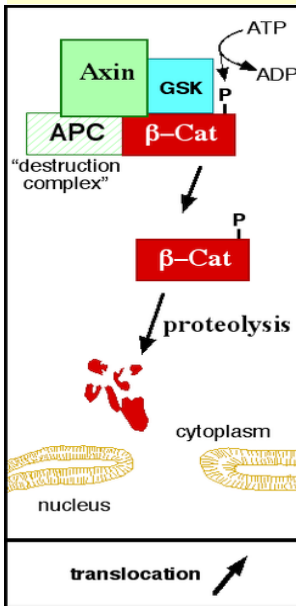
- risulta veicolato una molecola detta WNT.
- è associato ad un WNT receptor.
- PORTA AL BLOCCO DEL COMPLESSO DI DISTRUZIONE.
- FA SÌ CHE LE BETA CATENINE si dirigano nel NUCLEO e INDUCANO LA ATTIVAZIONE DI UN FATTORE DI TRASCRIZIONE, il TcF, che AVVIA LA DIVISIONE CELLULARE.

Dove viene RICONTRATA UNA POLIPOSIS ADENOMATOSA DEL COLON si ha una MUTAZIONE DI TALE GENE che impedisce il blocco della beta catenina e la sua distruzione; a livello clinico si assiste alla formazione di una serie di estroflessioni benigne dovute ad una crescita aumentata della mucosa del colon. Tale patologia è spesso ereditaria e buona parte del COLON risulta, in questi pazienti, ricoperta di tali polipi; possiamo dire che:

- nella poliposi familiare si ha la alterazione di uno solo dei due alleli.
- nel caso in cui si abbia una doppia alterazione, allora insorge il cancro del colon; tutti i polipi presenti hanno pari probabilità di divenire maligni.

¹ si tratta di proteine che ancorano le CADERINE al citoscheletro.

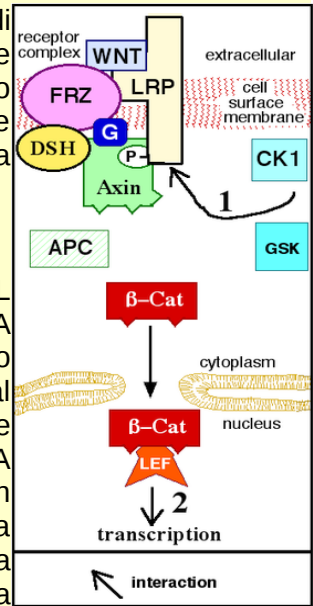
APC è, ovviamente, UN ONCOSOPPRESSORE, controlla la distruzione della beta catenina che è



un oncoproteina: ad una sua mancanza TOTALE di tale APC, chiaramente, tutte le beta catenine formate andranno a stimolare il nucleo, ma nel caso in cui solo uno dei due alleli risulti mutato, il paziente avrà una predisposizione alla malattia, ma non una patologia neoplastica.

mutazione di un protooncogene:

Il 20% DEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO DEL COLON presenta invece una MUTAZIONE DELLA CATENINA: la catenina fa parte di un meccanismo di stimolazione della crescita assieme a WNT, al recettore del WNT e al meccanismo di trasduzione del segnale sopra descritto. La catenina ALTERATA si comporta come un ONCOGENE: è sufficiente un allele mutato, che fa sì che il 50% della catenina prodotta sia alterata, per generare una trasformazione neoplastica. Dal punto di vista



molecolare generalmente la catenina mutata manca del sito di legame con il complesso di distruzione.

LE MALATTIE METABOLICHE sono malattie alla base delle quali si colloca la mancanza di un ENZIMA: si tratta ovviamente di malattie a trasmissione RECESSIVA in quanto è sufficiente la presenza del 50% del pool enzimatico normale per rendere il fenotipo normale o comunque minimamente alterato.

LA DOMINANZA NEGATIVA:

Si tratta di quadri patologici nei quali la mutazione di una parte della molecola influisce negativamente sulla funzione della molecola intera.

ALCUNI ESEMPI:

- LE MALATTIE DEL COLLAGENE:
 - SINDROME DI EHLER DANLOS: la alterazione di una delle tre catene amminoacidiche che costituiscono il collagene genera:
 - lassità dei legamenti.
 - iperelasticità della cute.
 - SINDROME DI MARFAN: si tratta di una alterazione diffusa della tenuta strutturale del collagene; tale patologia ha un quadro clinico decisamente più ampio e complesso e colpisce in particolare occhi, cuore, vasi sanguigni, ossa, polmoni, meningi e molto altro. A livello clinico genera molto spesso:
 - lassità articolare molto spinta.
 - problemi strutturali a livello dei vasi sanguiferi, soprattutto NELLA AORTA dove sono molto frequenti rotture ed aneurismi.
 - aracnodattilia.
 - occhi azzurri.
- NELLE ALTERAZIONI DELLA p53: è sufficiente che una delle quattro subunità componenti tale complesso proteico sia alterata per impedirne l'assemblaggio e generare fenomeni di mancata apoptosi cellulare. Le mutazioni della p53 sono frequentissime nei tumori².

I SISTEMI RECETTORIALI DELLA CELLULA:

i sistemi recettoriali delle cellule del nostro organismo possono in realtà essere raggruppati in alcune categorie funzionali fondamentali:

² tale fattore è tanto importante che si è tentato di generare una TERAPIA GENICA BASATA SULLA SOMMINISTRAZIONE DELLA p53.

- ◆ recettori ASSOCIATI A CANALI IONICI soprattutto canali ionici per il calcio, uno dei secondi messaggeri più importanti coinvolto nei meccanismi di proliferazione cellulare; in linea generale tali recettori funzionano in questo modo:
 1. un ligando si lega al canale.
 2. il canale si apre.
 3. lo ione si sposta tra i due lati della membrana.
- ◆ recettori ad ATTIVITÀ TIROSIN CHINASICA INTRINSECA³: si tratta di recettori capaci di fosforilare residui tirosinici; tali recettori sono importantissimi in quanto la maggior PARTE DEI RECETTORI DI FATTORI DI CRESCITA APPARTENGONO A TALE CATEGORIA e sono spesso PROTONCOGENI. Tali recettori sono ovviamente associati a pathway intracellulari di trasduzione:
 1. PI3K pathway di fosforilazione molto importante.
 2. la cascata delle MAP CHINASI.
 3. FOSFOLIPASI C e quindi il meccanismo DAG-IP3, via essenziale al controllo intracellulare delle concentrazioni di calcio.Esistono anche dei recettori la cui azione è TIROSIN FOSFATASICA e sono spesso coinvolti in pathway di proliferazione cellulare.
- ◆ SEVEN TRANSMEMBRANE DOMAIN RECEPTORS⁴ associati ad una classe di trasduttori detti G PROTEIN; tali G protein possono essere:
 1. di tipo Q che attivano fosfolipasi.
 2. di tipo S stimolatorie.
 3. di tipo I inibitorie collegate alla attivazione della ADENILATO CICLASI.
- ◆ RECETTORI PER LE CITOCHINE o INTERLEUCINE⁵: vengono così definiti i recettori PRIVI DI ATTIVITÀ TIROSIN CHINASICA INTRINSECA; spesso presentano infatti attività stimolatoria rispetto a fenomeni mitotici soprattutto per i LEUCOCITI.
- ◆ MOLECOLE DI ADESIONE possono rappresentare dei meccanismi cellulari di proliferazione o di inibizione.

GENI CODIFICANTI PER PROTEINE COINVOLTE NELLE PATHWAY SOPRA DESCRITTE POSSONO CHIARAMENTE DIVENIRE ONCOGENI e si possono considerare, fondamentalmente, PROTONCOGENI.

ALCUNE PATOLOGIE NEOPLASTICHE ASSOCIATE A VIE RECETTORIALI:

Anche in questo caso non si tratta di associazioni assolute, si registra tra alcune trasformazioni neoplastiche una associazione con alcuni geni, ma non è detto che proprio tale gene sia la causa scatenante la patologia e naturalmente non è detto che la correzione di tale alterazione sia sufficiente a bloccarne la proliferazione. Ricordiamo in particolare:

- EGFr epidermal growth factor receptor, in particolare alterazione di questo tipo di recettore si associano a:
 - carcinoma squamoso.
 - glioblastomi: si tratta di forme cancerose associate soprattutto al sistema nervoso.
 - adenocarcinoma della mammella e dell'ovaio⁶.
 - adenocarcinoma dello stomaco.si tratta, ovviamente, di CARCINOMI molto spesso in quanto il fattore coinvolto è un fattore di crescita epidermico, quindi epiteliale.

³ PDGFr, FGFr, EGFr, insulina: in particolare la alterazione di quest'ultima via di trasduzione si possono avere vere forme di diabete.

⁴ neurotrasmettitori (adrenalina, Ach, serotonina), ormoni glicoproteici (TSH, FSH, LH), ormoni peptidici (paratormone), altri mediatori (trombina PAF, fMLP).

⁵ stimolano le tirosin chinasi intracellulari, in particolare IL1-2-3-4-5-6, Epo, G-CSF, GM-CSF.

⁶ dove il prefisso adeno- indica l'interessamento della componente adenomera della ghiandola.

- Per quanto riguarda le G proteins ricordiamo in particolare la p21 ras coinvolta in:
 - tumori endocrini secernenti.
 - 95% dei cancri al pancreas.
 - 50% dei cancri dello stomaco e del colon⁷.
 - tutti i tipi di cancro innescati da cancerogeni chimici.
- IL-2, IL-2 (w-tat⁸): si tratta di un gene legato al HTLV-1 cioè human T cell leukemia virus-1; si tratta di uno dei pochi casi in cui un tumore maligno risulta causato direttamente da un virus.
- CAM: si tratta di molecole di adesione coinvolte nei fenomeni di ONCOSOPPRESSIONE, in particolare ricordiamo una proteina detta DCC deleted in colon carcinoma, la cui assenza è fortemente stimolatoria la proliferazione cellulare.
- Tkabl: associata al gene ABL e costante nella CML o chronic mielocitk leukemia⁹, una forma leucemica associata ai mielociti, precursori dei leucociti della serie GRANULOCITICA. Alla base di tale patologia si colloca la traslocazione che genera il cromosoma Philadelphia: una traslocazione cromosomica porta alla unificazione tra i due geni ABL e BCR portando ad un effetto di enhancing rispetto alla produzione di molecole coinvolte nella proliferazione mielocitica.

Per la terapia di questo tipo di patologie oggi è possibile eseguire test immunoistochimici per dati tipi di recettori; nel caso in cui tali test diano risultato positivo, si possono produrre e somministrare anticorpi anti recettore che rendono la esposizione di questo tipo di molecola inutile. Tale terapia si utilizza soprattutto per:

- EGFr, soprattutto per il carcinoma mammario.
- w-tat, coinvolto nella leucemia cronica.

RECETTORI ASSOCIATI A G PROTEINS:

le G protein sono complessi proteici costituiti di tre subunità, in particolare:

- alfa che è il GDP binding domain.
- beta.
- gamma.

Con l'arrivo del segnale:

1. LA SUBUNITÀ ALFA si dissocia dal complesso e viene fosforilata¹⁰.
2. LA SUBUNITÀ FOSFORILATA ATTIVA UN FATTORE INTRACELLUARE.
3. TALE SUBUNITÀ VIENE IMMEDIATAMENTE DEFOSFORILATA e la sua azione termina.

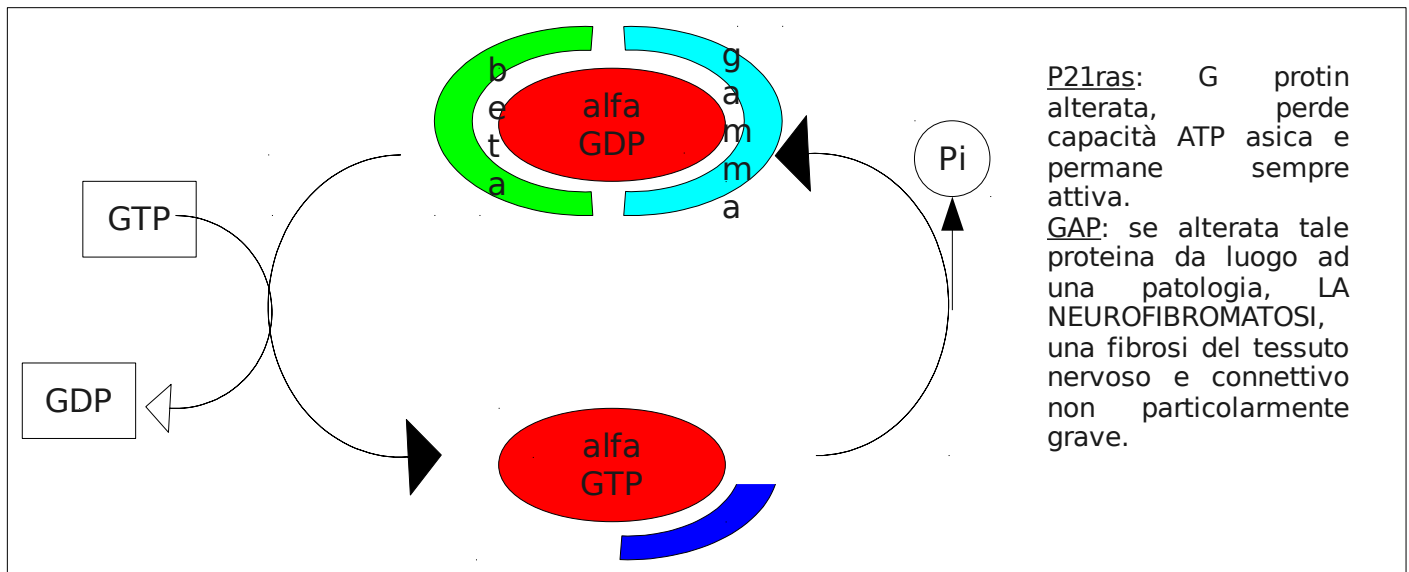
Le due azioni di fosforilazione e defosforilazione sono estremamente rapide: a compiere la azione di eliminazione del fosfato è la GAP (GTPase activated protein) che si comporta come un potentissimo antioncogene.

⁷ si tratta di una associazione non esclusiva: può essere copresente al sistema APC nella formazione del cancro del colon.

⁸ con il prefisso w- si intendono indicare modificazioni genetiche associate alla INTEGRAZIONE DI DNA VIRALE nel genoma della cellula.

⁹ si tratta di un tumore associato a cellule circolanti bianche: tali cellule bianche si collocano nell'ordine di 8000 per mm cubo, in una leucemia arrivano anche a 100000.

¹⁰ tali proteine vennero individuate come MOLECOLE AD ATTIVITÀ GTPASICA in quanto in provetta questa è l'attività che svolge.



ASSOCIAZIONE DI QUESTI FATTORI A TUMORI UMANI:

p21ras: si tratta di una G protein alterata, si trova soprattutto, come accennato in precedenza:

- in tumori del colon.
- tumori del polmone.
- tumori da agenti chimici.

il prodotto di questo oncogene è UNA SUBUNITÀ ALFA CHE PERMANE SEMPRE ATTIVA e di conseguenza stimola continuamente il nucleo ad attivare i meccanismi di proliferazione cellulare; viene fondamentalmente persa la attività GTP asica della proteina¹¹. Si tratta ovviamente di una patologia a carattere DOMINANTE.

GAP: il suo ruolo sappiamo è fondamentale nella disattivazione del complesso ALFA-GTP; ad oggi sappiamo che tale proteina risulta alterata in particolare nella NEUROFIBROMATOSI o malattia di Von Recklinghausen: si tratta di una fibrosi che colpisce sia il tessuto nervoso che il tessuto connettivo e che si manifesta con la formazione di numerosi fibromi soprattutto a livello cutaneo, presenti fin dalla nascita e di color caffelatte. Manifestazioni a livello cerebrale possono essere più o meno gravi e sono soprattutto relative a difetti del linguaggio. A livello molecolare si tratta della alterazione di un sistema di controllo, di conseguenza il carattere fenotipico neoplastico si manifesta in forma recessiva, ma anche nel caso in cui solo una delle due copie sia alterata, si ha appunto questa neurofibromatosi benigna¹².

I SEVEN TRANSMEMBRANE DOMAIN RECEPTORS ASSOCIATI A Gprotein DI TIPO Q:

si tratta di recettori che attivano diversi tipi di FOSFOLIPASI come accennato in precedenza. A livello molecolare ricordiamo che si tratta di esterasi che attaccano i fosfolipidi della membrana plasmatica rompendo legami di natura esterea. La struttura generale di un lipide di membrana prevede la presenza di UNA MOLECOLA DI

¹¹ Il ciclo dell'acido mevalonico o mevalonato: nel corso delle reazioni di tale ciclo si producono dei metaboliti essenziali per la cellula come

- COLESTEROLO che sappiamo ha delle funzioni fondamentali.
- FANESILATI E ALTRE MOLECOLE simili al colesterolo in quanto ne sono precursori.

tali molecole sono particolarmente adatte a legare, per la loro natura parzialmente idrofobica e parzialmente idrofila, PROTEINE ALLA MEMBRANA CELLULARE. Tutte le molecole associate alle pathway delle G protin si collocano sulla membrana: le G protin sono associate ai recettori, le fosfolipasi sono associate alla membrana dove si trovano i lipidi, loro substrato. Oggi sappiamo che la FANESILAZIONE o la GERANIOLO GERANIELAZIONE stimolano la attività di tali G protin ancorandole alla membrana, si parla in generale di processi di PRENILAZIONE.

¹² La neurofibromatosi di tipo 1 quindi ha una ereditabilità di tipo autosomico dominante.

GLICEROLO associata a due molecole di ACIDO GRASSO e una TESTA POLARE composta, generalmente, di una molecola di acido fosforico associata ad residuo polare. Complessivamente le fosfolipasi vengono classificate in base al loro substrato di attacco in:

- fosfolipasi A1 che attacca il primo legame estereo, tra glicerolo e il primo acido grasso.
- fosfolipasi A2 che attacca il secondo legame estereo, tra glicerolo e il secondo acido grasso.
- fosfolipasi C che attacca il legame tra il glicerolo e il fosfato.
- fosfolipasi D che attacca il legame tra il fosfato e la parte variabile della molecola.

ricordiamo l'esistenza di una FOSFOLIPASI B che attacca, a seguito della azione della fosfolipasi A1, la molecola residua liberando il secondo acile.

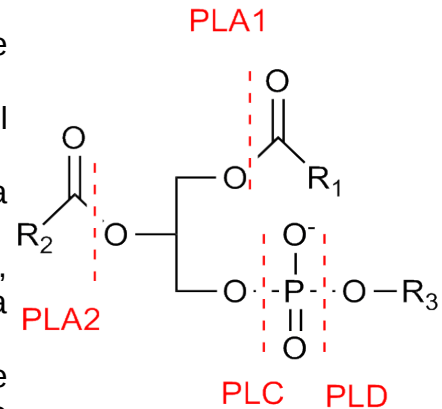
Ad una diversa azione MOLECOLARE consegue ovviamente una diversa funzione strettamente dipendente anche dal substrato che la fosfolipasi incontra:

- la fosfolipasi A1 contribuisce alla letalità del veleno di molti serpenti causando una forte emolisi intravascolare ma viene utilizzata a livello intracellulare nel nostro organismo per la produzione di acidi grassi dai trigliceridi.
- la FOSFOLIPASI A2 generalmente attiva:
 - la produzione di prostaglandine formando acido arachidonico; tale acido può divenire poi substrato di:
 - COX che produce prostaglandine e trombossani.
 - LOX che produce leucotrieni.
 - altri enzimi.
 - la produzione di PAF.
- FOSFOLIPASI C che agisce soprattutto sul FOSFATIDIL INOSITOL BIFOSTATO formando:
 - DAG che attiva la protein chinasi C.
 - IP3 che incrementa la concentrazione intracellulare di calcio agendo sia a livello di canali presenti sulla membrana, sia a livello di canali presenti a livello di vescicole sul reticolo endoplasmatico.tutto questo porta, ovviamente, alla attivazione di:
 - protein chinasi associate alla calmodulina, tale attivazione è strettamente calcio dipendente.
 - protein chinasi C alla cui attivazione contribuiscono sia DAG che il calcio intracellulare.
- FOSFOLIPASI D la cui azione principale è quella di produrre DAG.

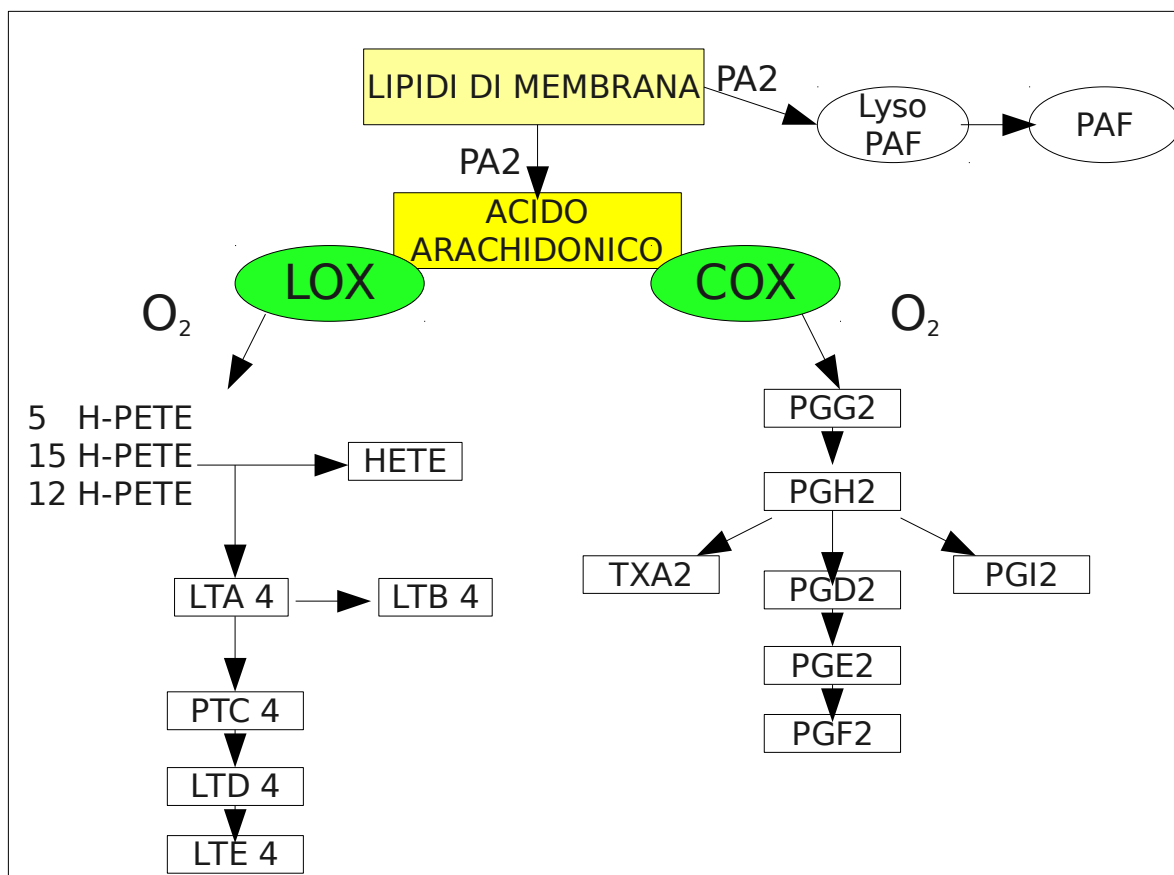
L'ACIDO ARACHIDONICO:

prodotto dalla fosfolipasi A2 è una molecola essenziale coinvolta in numerose patologie; tale molecola:

- diviene substrato di una CICLOOSSIGENASI (COX) e ciclizza formando GLI ENDOPEROSSIDI CICLICI o:
 - prostaglandina G2.
 - prostaglandina H2.a questo punto tali composti possono divenire substrati di:



- una trombossano sintasi CHE PRODUCE TROMBOSSANI: tale attività è alla base dei meccanismi di attivazione delle piastrine e quindi della coagulazione.
- una prostaglandina sintasi CHE PRODUCE PROSTAGLANDINE PGD2 PGE2 e PGF2.
- una sintasi che genera una PROSTACICLINA O PGI2.
- diviene substrato di una LIPOSSIGENASI (LOX) che porta alla formazione dei LEUCOTRIENI:
 - LTA 4.
 - LTB 4.
 - LTC 4.
 - LTD 4.
 - LTE 4.



LA CICLOSSIGENASI o COX:

esistono nel nostro organismo due tipi di COX:

- COX1 presente costitutivamente nelle cellule che la presentano e risulta attiva costantemente. Questo enzima è tipicamente presente nelle cellule produttrici di muco nello stomaco dove risulta fondamentale per la sintesi, appunto, del muco.
- COX2 è un enzima indotto, la cellula viene stimolata a sintetizzare tale molecola che non è, quindi, presente costitutivamente; tale molecola viene indotta FONDAMENTALMENTE NEI LEUCOCITI IN CASO DI INFEZIONE¹³.

¹³ Anche le cellule degli epitelii endoteliali PRESENTANO LA COX2.

i farmaci ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI hanno la capacità di bloccare queste molecole in modo indifferente e generano quindi tutti quegli effetti collaterali noti.

L'ASPIRINA per esempio inibisce le COX, tale azione presenta delle conseguenze non indifferenti, infatti:

- Le prostaglandine hanno la funzione di regolare la produzione di muco protettivo a livello gastrico, di conseguenza l'aspirina rende la mucosa gastrica meno protetta generando anche GASTRITI EMORRAGICHE che possono portare alla morte del paziente. Il medesimo concetto vale per tutti gli antinfiammatori non steroidei.
- a livello dolorifico l'inibizione della COX porta alla diminuzione delle prostaglandine legate alla insorgenza del dolore.
- la attivazione delle piastrine richiede la produzione di TROMBOSSANI, di conseguenza la aspirina inibisce la coagulazione del sangue.
- Come noto esiste a livello ipotalamico un centro TERMOREGOLATORE: tale centro viene stimolato a seguito di infiammazioni e infezioni tramite pathway nelle quali sono coinvolte anche le prostaglandine. In linea generale possiamo dire che la INTERLEUCHINA UNO è il MEDIATORE tipico di tutte le reazioni SISTEMICHE DELL'ORGANISMO (anche se il fatto infiammatorio è locale); questo polipeptide:
 1. viaggia nel sangue.
 2. raggiunge il centro termoregolatore stimolandolo.
 3. si attiva un meccanismo di TRASDUZIONE DEL SEGNALE che PREVEDE LA ATTIVAZIONE DELLA COX necessaria alla produzione di prostaglandine che attivano l'incremento della temperatura.

Il centro termoregolatore INCREMENTA QUINDI LA TEMPERATURA CORPOREA tramite tre metodi:

- ATTIVAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO che è sicuramente il fattore principale: si attiva un meccanismo di vasocostrizione periferica che incrementa la termogenesi e aumenta la temperatura.
- INCREMENTO DEL METABOLISMO.
- ORRIPILAZIONE.

aumentano, naturalmente, in parallelo, i battiti cardiaci vista la attivazione del sistema simpatico.

L'aspirina inibisce quindi anche l'INNALZAMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA.

PCR E VES:

La interleuchina1, oltre a mediare l'innalzamento della temperatura corporea, attiva IL METABOLISMO PROTEICO DEL FEGATO stimolando la produzione di proteine tra cui anche LA PROTEINA C REATTIVA: si tratta di una proteina utilizzata come indice dello stato di una infezione in quanto viene PRODOTTA DAL FEGATO E IN SITUAZIONI NORMALI NON È PRESENTE o, se lo è, è presente in quantità minima. Prima che venisse scoperta la possibilità di utilizzare la PCR si utilizzava, nel monitoraggio delle infezioni, la VES, velocità di eritrosedimentazione: si utilizza un campione di sangue miscelato con anticoagulanti e si studia la velocità di sedimentazione delle componenti corpuscolate, cioè principalmente i globuli rossi; già con i primi studi si sapeva che nelle persone affette da infezioni tale VES era aumentata. Tale aumento della VES non è stato ancora completamente chiarito dal punto di vista eziologico, tuttavia si pensa sia legato a uno di questi due fattori:

- ◆ sintesi di proteine a livello eritrocitario che alterano la conformazione dell'eritrocita e quindi la sua VES.
- ◆ calo della produzione di ALBUMINA da parte del fegato: la albumina è la proteina base del plasma e ad una diminuzione delle sue concentrazioni cala la viscosità del sangue.

Per alcune persone è normale avere rialzi di temperatura lievi anche per lunghi periodi: tali aumenti di temperatura sono MOLTO SPESSO LEGATI A STRESS O FATTORI NON INFIAMMATORI, ma possono anche essere associati a INFIAMMAZIONI LATENTI o addirittura a

PATOLOGIE NEOLPASTICHE; possiamo distinguere tra i diversi casi ovviamente studiando i fattori sopra descritti; in alcuni casi la VES risulta un fattore MOLTO PIÙ SENSIBILE rispetto alla PCR in quanto risulta aumentata anche in stati di INFIAMMAZIONE MINIMI o latenti, specialmente nei giovani.

I LEUCOTRIENI:

si tratta dei fattori lipidici prodotti principalmente dalle mastocellule: tali cellule, con la loro azione, innescano il fenomeno infiammatorio locale e sono la prima barriera immunitaria che gli antigeni incontrano; tali cellule sono SENSIBILISSIME, generano:

- arrossamento:
 - da sbalzo di temperatura.
 - da fattore neurogeno legato a neuropeptidi.
 - da trauma anche molto lieve.
 - da allergia.
- risposta infiammatoria associata a:
 - agente esogeno.
 - agente allergenico.

TALE AZIONE SI SVOLGE GRAZIE ALLA PRODUZIONE DI LEUCOTRIENI CHE DANNO:

- incremento della dilatazione vascolare.
- incremento della permeabilità e quindi gonfiore.
- incremento delle secrezioni mucose.
- broncospasmo o crisi asmatica.

L'ASMA fondamentalmente è pericoloso per la BRONCOCOSTRIZIONE BRONCHIOLARE mediata dai LEUCOTRIENI.

ACIDI GRASSI OMEGA TRE: si tratta di acidi che vengono metabolizzati, ma i loro cataboliti non sono in grado di innescare questo tipo di via metabolica; maggiore è l'introito di acidi grassi di questo tipo, minore è il funzionamento di questa via metabolica e quindi la produzione di derivati delle prostaglandine.

LYSO PAF e PAF:

la azione della fosfolipasi A2 produce un acile e una molecola di glicerolo associata ad un acido grasso e alla testa polare; se a tale molecola viene aggiunto un acile al posto dell'acido grasso precedentemente rimosso si genera il PAF, molecola dalle capacità stimolatorie rispetto a PIASTINE E LEUCOCITI.

I SEVEN TRANSMEMBRANE DOMAIN RECEPTORS ASSOCIATI A Gprotein DI TIPO S:

Si tratta di recettori la cui azione finale è attivatoria rispetto alla adenilato ciclasi, enzima capace di sintetizzare AMP ciclico la cui azione stimola la attivazione della PROTEIN CHINASI A. Questa chinasi è composta di quattro subunità, due catalitiche e due inibenti; all'arrivo dello stimolo si attivano le componenti catalitiche che svolgono la loro azione. Un RUOLO DI CONTROLLO FONDAMENTALE viene svolto dalla FOSFODIESTERASI: si tratta dell'enzima che degrada il cAMP; si tratta di un meccanismo di regolazione FONDAMENTALE; tale molecola, infatti:

- viene attivata dal CALCIO LIBERO NELLA CELLULA tramite un meccanismo di PROTEIN CHINASI CALCIO-CALMODULINA DIPENDENTE.
- agisce sul legame fosfoestereo del cAMP formando 5'AMP e spegnendo lo stimolo.

Naturalmente a seconda delle diverse cellule, abbiamo differenti tipi di seven transmembrane domain receptor associati a Gs protein; ricordiamo che a questa classe appartengono:

- recettori per le catecolamine.
- recettore per l'ACTH.

- recettore per l'ADH.
- recettore per la CALCITONINA.
- recettore per il GLUCAGONE.

e anche molti altri.

Questi recettori sono associati ad una G PROTEIN la cui azione, veicolata dalla subunità alfa, SARÀ ATTIVATORIA RISPETTO ALLA ADENILATO CICLASI.

alcuni batteri hanno come bersaglio delle loro tossine proprio la ALFA GTP: uno dei metodi di azione di una tossina batterica è la ADP ribosilazione, l'enzima che compie questa azione:

- ha un obiettivo estremamente specifico.
- associa in maniera irreversibile le molecole con cui è compatibile.
- paralizza l'azione della molecola cellulare.

A livello intestinale esistono canali all'acqua AMP ciclico dipendenti; batteri come:

- VIBRIONE DEL COLERA
- COLI: alcune forme patogene in particolare.
- SHIGHELLAE.

liberano una endotossina che blocca LA SUBUNITÀ ALFA NELLA SUA FORMA ATTIVA IN MODO IRREVERSIBILE PARALIZZANDOLA: nella cellula colpita avremo una molecola alfa-GTP continuamente attiva che stimolerà una iperesposizione di acquaporine. Naturalmente a seguito di una alterazione di questo tipo la cellula necessiterà di ACQUA che verrà prelevata dal sangue; a livello patologico clinico avremo quindi:

- diarrea.
- disidratazione.
- nel caso in cui non si corregga la disidratazione e si agisca contro il batterio anche MORTE.

A livello clinico in questi casi si utilizzano flebo di soluzione fisiologica.

I SEVEN TRANSMEMBRANE DOMAIN RECEPTORS ASSOCIATI A Gprotein DI TIPO I:

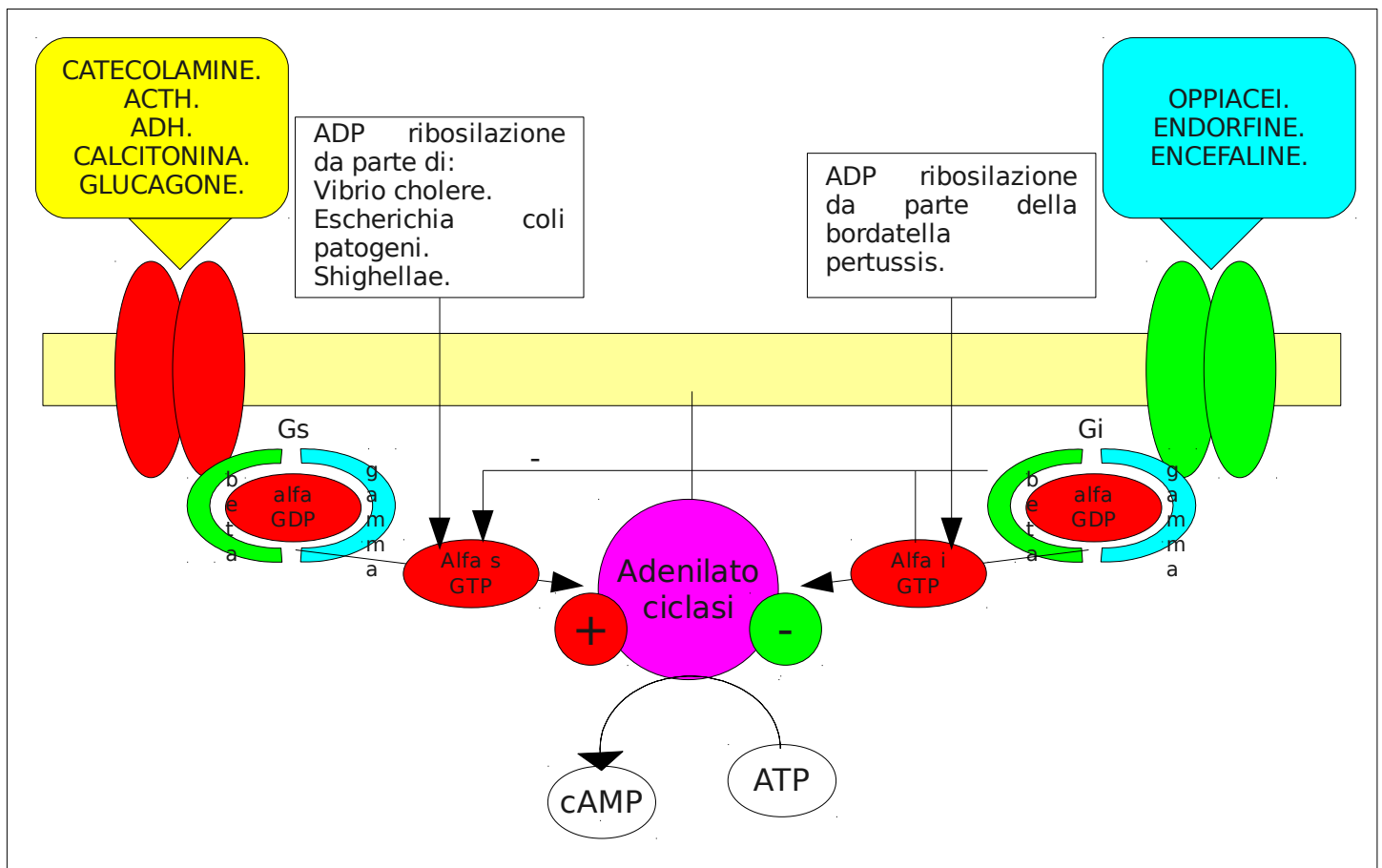
la G protein a livello strutturale è sempre la stessa, ma la sua funzione è, in questo caso, quella di INIBIRE LA ADENILATO CICLASI.

La bordetella pertussis, bacillo della pertosse, ha la capacità di generare un fenomeno di ADP RIBOSILAZIONE RISPETTO ALLA G PROTEIN i PER LA ADENILATO CICLASI generando un fenomeno di iperattività cellulare.

Molecole che vengono recepite da questo tipo di recettore sono:

- OPPIACEI che come sappiamo hanno una struttura simile ad endorfine endogene.
- ENDORFINE.
- ENCEFALINE.

il meccanismo fondamentale blocca la produzione di cAMP e di conseguenza inattiva la cellula; tale principio si sfrutta soprattutto nella inibizione del dolore: sappiamo infatti che l'AMP ciclico è il trasmettitore del dolore a livello centrale.



È normale che una stimolazione continua di un qualsiasi tipo di recettore porti ad UNA DESENSIBILIZZAZIONE DI QUEL RECETTORE, ma la giustificazione a tale meccanismo si ritrova proprio in questa patway: la cellula REAGISCE AD UN BLOCCO DELLA ADENILATO CICLASI CON LA PRODUZIONE DI G PROTEIN STIMOLANTI e di recettori per le sostanze ad essi associate IN MANIERA SEMPRE PIÙ FORTE; quindi:

- se si somministrano per lunghi periodi degli oppiacei, si avrà una forte DESENSIBILIZZAZIONE per cui diverrà essenziale incrementare la dose nel corso del tempo.
- se smetto di somministrare tali molecole all'improvviso ottengo un effetto di iperstimolazione opposto a quello generato dagli oppiacei stessi.

Questo fenomeno si instaura molto velocemente, oggi specialisti di questo campo sono i TERAPISTI ANTALGICI che sanno gestire la terapia del dolore a partire da molecole alternative agli oppiacei (come gli antinfiammatori non steroidei) passando a dosi minime di morfina di modo da diminuire il fenomeno di desensibilizzazione. la DIPENDENZA da

questo tipo di sostanze si estrinseca generalmente con:

- desensibilizzazione.
- crisi psicomotoria associata alla ASTINENZA che velocizza e altera i movimenti.
- incremento delle secrezioni mucose, sempre durante la ASTINENZA, legate all'incremento dell'AMP ciclico.

altre sostanze che agiscono su questo tipo di pathway sono le XANTINE: caffeina e teofillina per esempio bloccano la fosfodiesterasi e quindi la degradazione dell'AMP ciclico incrementando la attività cellulare.

MOLECOLE DI ADESIONE

le molecole di adesione si sono dimostrate fondamentali per:

- fecondazione.
- embriogenesi.
- organogenesi.
- infiammazione.
- risposta immunitaria.
- emostasi.
- metastasi tumorali.

Nel complesso possiamo distinguere due tipi di meccanismi di adesione cellula-cellula o cellula-matrice:

1. **SINGOLE MOLECOLE DI ADESIONE:** si tratta di meccanismi di adesione e comunicazione relativamente labili, questo anche in virtù della bassa affinità tra strutture molecolari di adesione e loro ligandi. Generalmente possiamo dire che la scala di affinità ligando-recettore tra le diverse categorie di molecole di adesione è la seguente:
 1. le selectine sono la categoria a minore affinità.
 2. seguono le molecole Ig simili.
 3. la molecole dotate di maggiore affinità per i loro ligandi sono sicuramente integrine e caderine.

meccanismi di adesione di questo tipo sono caratteristici di tessuti di tipo dinamico come per esempio tessuti in formazione (embriogenesi) o in riparazione o tessuti di per se stessi mobili come il sangue in particolare in relazione alle cellule bianche.

2. **COMPLESSI MOLECOLARI DI ADESIONE:** si tratta di complessi molecolari organizzati e stabili a costituire **GIUNZIONI CELLULARI**; sono molto robuste dal punto di vista funzionale e sono generalmente associate a tessuti stabili e fissi.

Entrambe le strutture possono naturalmente mediare la adesione cellulare ad altre strutture cellulari o alla matrice.

FAMIGLIE DI MOLECOLE DI ADESIONE:

sulla base di somiglianze strutturali le molecole di adesione sono state classificate in diverse categorie.

LE CADERINE:

si tratta di molecole transmembrana di tipo monomerico **TIPICHE DELLE GIUNZIONI INTERCELLULARI**, in particolare:

- presentano un dominio extracellulare di dimensioni discrete caratterizzato da:
 - un sito di legame per una caderina identica posta su un'altra cellula.
 - diversi siti di legame per il calcio: tale ione ha la capacità di regolare la attività adesiva della molecola in questione.
- presentano un dominio intracellulare che si associa generalmente a **CATENINE**, molecole capaci di mediare la interazione della caderina con il citoscheletro:
 - alfa catenina che si associa alla vinculina che a sua volta si associa a strutture citoscheletriche quali la actina.
 - beta catenina che media l'interazione tra la caderina e altre catenine.
 - gamma catenina o placoglobina coinvolta in meccanismi di adesione complessi come i desmosomi.

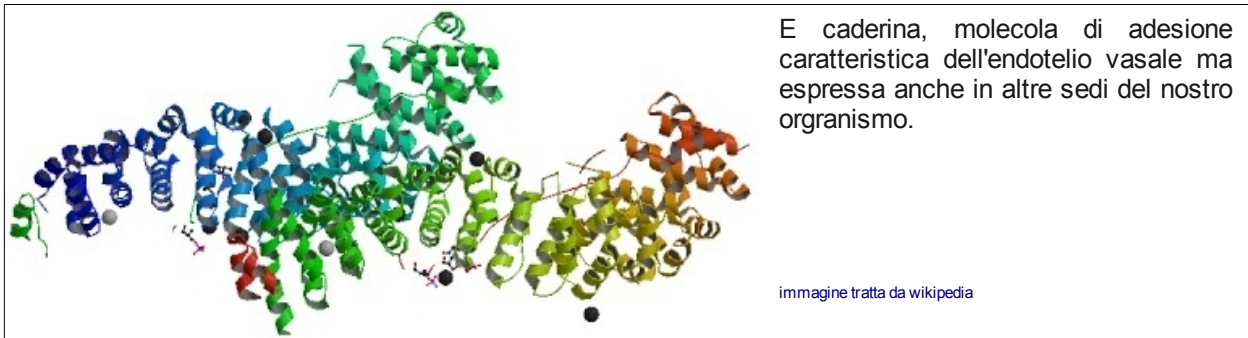
molecole di tipo caderinico sono state scoperte in numerosi e diversi tessuti nel nostro

organismo; ricordiamo che a questa categoria di molecole appartiene l'antigene del PEMFIGO VOLTARE.

Ricordiamo nello specifico:

- E epiteliali.
- P placentari.
- N neurali.
- L epatiche.
- desmocolline e desmogleine

le classificazioni sono state in ogni caso eseguite sulla base del tessuto in cui tali molecole vennero scoperte ma si possono trovare in ALTRI E DIVERSI TESSUTI DEL NOSTRO ORGANISMO.



Le caderine dal punto di vista della organizzazione sono CODIFICATE DA GENI OMEOTICI: se tali geni vengono MODIFICATI, SI GENERANO DELLE DEFORMAZIONI MORFOLOGICHE NOTEVOLISSIME.

LE INTEGRINE:

le integrine sono molecole transmembrana DIMERICHE composta ciascuna di una subunità beta e una subunità alfa dove:

- 8 sono le catene beta note.
- 15 sono le catene alfa note.

anche le integrine si associano tramite molecole specifiche al citoscheletro della cellula:

1. alfa-actinina.
2. talina.
3. vinculina.

queste molecole sono fondamentali per la formazione degli EMIDESMOSOMI, strutture di adesione cellula matrice capaci di associare una struttura cellulare alla membrana basale per esempio. Anche la attività di queste molecole dipende in modo abbastanza stretto da cationi.

Nello specifico ricordiamo:

- LE COMBINAZIONI ALFA/BETA1 definite anche VLA, si tratta di antigeni tardivi che aderiscono a diverse componenti cellulari. Nello specifico VLA4 è coinvolta nella adesione leucocitaria.
- LE COMBINAZIONI ALFA/BETA2 tra cui sicuramente CD11a/CD18 è la più rappresentata e si colloca su diversi leucociti.

Per svolgere correttamente la loro funzione queste molecole devono ESSERE ATTIVATE.

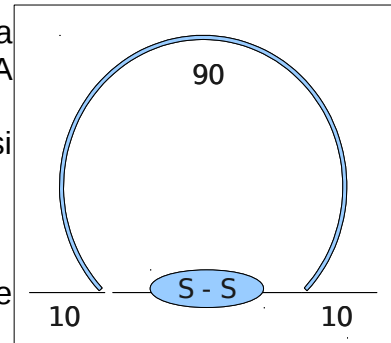
MOLECOLE IMMUNOGLOBULINO SIMILI:

si tratta di strutture molecolari caratterizzate da una struttura a domini IMMUNOGLOBULINICI costituiti di 110 amminoacidi di cui 90 disposti ad ansa. Si tratta di strutture monomeriche che:

- mediano interazioni sia con altre molecole immunoglobuliniche sia con molecole di natura differente.
- mediano interazioni maggiormente labili rispetto a molecole di altro tipo, **NON PARTECIPANO ALLA FORMAZIONE DI STRUTTURE COMPLESSE.**
- in taluni casi tali molecole possono anche separarsi dalla struttura cellulare.
- la loro attività non dipende da cationi.

Tra le molecole Ig like ricordiamo:

- MHC di classe I che si associa al TCR e al marcatore CD8.
- MHC di classe II che si associa al TCR e al marcatore CD4.
- LFA 2 o CD2 che si lega a LFA3.
- ICAM 1, 2 e 3 che si associano alla molecola CD11/CD18.
- PECAM 1 che lega molecole omologhe.
- VCAM 1 che si associa alla molecola VLA2.
- CD31-CEA: hanno la medesima funzione delle pecam.



SELECTINE:

si tratta di molecole coinvolte prevalentemente in:

- interazioni tra leucociti.
- interazioni tra piastrine.

Si dividono fondamentalmente in tre categorie: L, E e P.

Dal punto di vista molecolare sono monomeri che legano strutture GLUCIDICHE simili a quelle dei gruppi sanguigni mediando interazioni estremamente deboli e mutevoli caratteristiche dei fenomeni sopra citati. La loro attività dipende dal calcio. Ricordiamo che ligandi caratteristici di queste molecole sono:

- MadCAM1.
- GlyCAM1.
- PSGL1.

Si tratta principalmente di HOMING RECEPTORS: recettori fondamentali per l'homing linfocitario e sono fondamentalmente tutti TESSUTO SPECIFICI.

CARBOIDRATI:

molto spesso i carboidrati soli, e non associati dal punto di vista funzionale a strutture proteiche come nel caso delle selectine, sono in grado di svolgere funzioni di adesione, nello specifico ricordiamo che:

- molto spesso si tratta di antigeni associati a gruppi sanguigni o di altra natura.
- Spesso determinano l'antigenicità della cellula.
- Il gruppo Lewis X, glucidico, si lega alle P ed E selectine.

Di fatto queste molecole sono associate alla membrana tramite STRUTTURE PROTEICHE formando glicoproteine, e tramite STRUTTURE LIPIDICHE formando glicolipidi.

I carboidrati sono fondamentali per la adesione delle cellule bianche all'endotelio: nello specifico lo zucchero lewis x è il ligando delle selectine P ed E. In mancanza questo zucchero non si assiste a grossi problemi di tipo immunitario quanto piuttosto ad un ritardo mentale.

IL GRUPPO SANGUIGNO BOMBAY:

esiste nel mondo una piccolissima fetta della popolazione priva della struttura glucidica di

base che contraddistingue i gruppi sanguigni AB0: questa particolarità è dovuta alla assenza di un enzima, una fucosidasi, funzionale a trasferire una molecola di fucosio sulla struttura glucidica. Di fatto questi pazienti non presentano disfunzioni particolari, semplicemente non possono ricevere donazioni da nessuno se non da persone che presentano la medesima situazione.

LE GIUNZIONI INTERCELLULARI E GIUNZIONI CELLULA-MATRICE:

Le giunzioni intercellulari sono grandi complessi di molecole di adesione organizzati e strutturati generalmente nei tessuti strutturalmente stabili. Nel complesso distinguiamo numerosi tipi di giunzioni di questo tipo ma in linea generale è importante ricordare il fatto che QUESTE MOLECOLE SONO IN CONTINUO RIMANEGGIAMENTO: si adattano cioè in modo molto dinamico alle necessità del momento; un tipico esempio è sicuramente la modificazione dell'endotelio in senso PROINFIAMMATORIO dove l'endotelio acquisisce una permeabilità notevole.

LE GIUNZIONI STRETTE O TIGHT JUNCTION:

queste giunzioni sono strutture a forma di anello abbastanza vaste costituite da molecole transmembrana delle due cellule coinvolte che interagiscono tra loro, l'interazione avviene a livello di uno dei due poli della cellula. Dal punto di vista cellulare queste strutture uniscono si due cellule tra loro, ma presentano anche altre funzioni fondamentali:

- dividono nettamente il versante basale e quello apicale della cellula impedendo che proteine dei due versanti possano scambiarsi tra loro.
- impermeabilizzano in modo molto considerevole gli epiteli impedendo il passaggio indiscriminato di molecole tra le due parti dell'endotelio stesso.

La permeabilità delle tight junction per molecole di dimensioni minori è soggetta a variazioni notevoli che sembra siano correlate dal punto di vista funzionale alle necessità della struttura epiteliale e causate dalla presenza o assenza di molecole del citoscheletro corticale.

GIUNZIONI DI ANCORAMENTO:

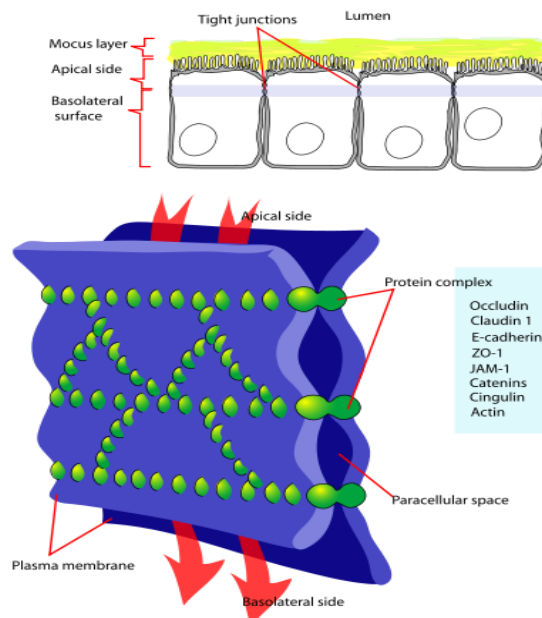
si tratta di strutture fondamentali per garantire la adesione della cellula ad altre cellule del tessuto e a strutture della matrice, sotto questo nome si identificano:

- giunzioni aderenti.
- desmosomi.
- emidesmosomi.

LE GIUNZIONI ADERENTI:

collegate ai filamenti di actina del citoscheletro corticale, queste strutture possono mediare:

- l'adesione cellulare ad altre strutture cellulari e sfrutta molecole della famiglia delle CADherine in associazione per esempio a catenine di tipo alfa e beta.
- l'adesione cellulare a strutture della matrice e sfrutta molecole della famiglia delle



INTEGRINE. Nel complesso possiamo dire che riconosciamo:

- CONTATTI FOCALI.
- PLACCHE DI ADESIONE.

in ogni caso il contatto tra le integrine e le molecole del citoscheletro è mediato da molecole quali:

- talina.
- alfa actinina.
- vinculina.

DESMOSOMI ED EMIDESMOSOMI:

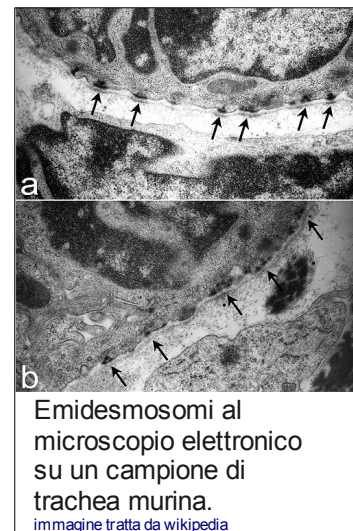
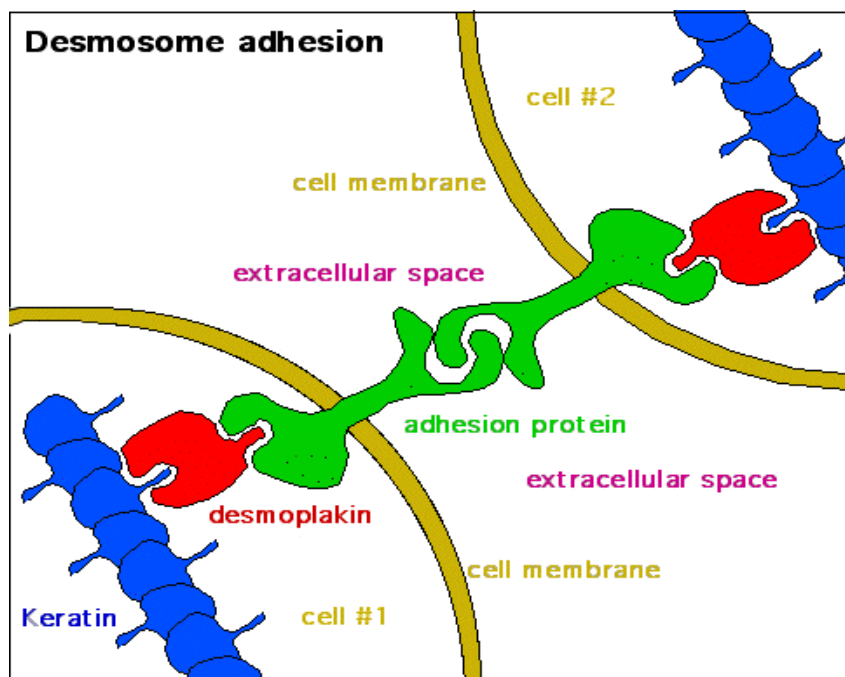
mediano il collegamento tra i **FILAMENTI INTERMEDI** della struttura cellulare e **FILAMENTI INTERMEDI DELLE CELLULE CIRCONSTANTI** per quanto riguarda i desmosomi, e **STRUTTURE PROTEICHE EXTRACELLULARI** per quanto riguarda gli emidesmosomi. Dal punto di vista funzionale sono tra le giunzioni più efficaci.

Analogamente al caso precedente:

- le **CADERINE** mediano le interazioni cellula-cellula e costituiscono i meccanismi di adesione cellula cellula dei desmosomi¹.
- le **INTEGRINE** mediano le interazioni cellula-matrice e costituiscono i meccanismi di adesione cellula matrice degli emidesmosomi in particolare con le **MEMBRANE BASALI**.

le strutture che mediano invece le interazioni tra le molecole di adesione e le strutture citoscheletriche sono:

- per i desmosomi **DESMOPLACHINA** E **PLACAGLOBINA**.
- per gli emidesmosomi molecole **DESMOPLACHINA** SIMILI.



GIUNZIONI DI COMUNICAZIONE o GAP JUNCTION:

si tratta di strutture anche di notevoli dimensioni formate di poro-canali detti connessioni anche in numero di molte centinaia la cui funzione è quella di **RENDERE POSSIBILE LA**

¹ queste molecole sono soggette alla azione degli anticorpi tipicamente prodotti dalle persone affette da pemfigo vulgaris: la apertura delle giunzioni provoca il passaggio di liquido attraverso le strutture cellulari e la formazione di bolle.

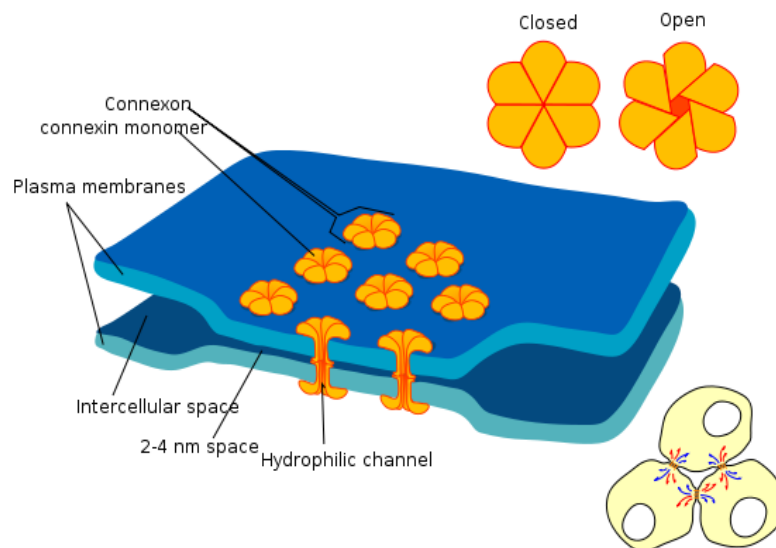
COMUNICAZIONE TRA DUE STRUTTURE CELLULARI LIMITROFE. Dal punto di vista strutturale possiamo dire che una giunzione di tipo gap presenta:

- un diametro di 1,5nm.
- una capienza fino a 1000 dalton.

di fatto tale struttura risulta costituita dalla giustapposizione di due connessioni delle due cellule limitrofe ciascuno dei quali formato di sei connesine, monomeri della struttura canale. Si tratta in ogni caso di strutture molto dinamiche.

Dal punto di vista funzionale queste giunzioni sono fondamentali PER CONSENTIRE LA IMMEDIATA REATTIVITÀ DI STRUTTURE CELLULARI LIMITROFE, questo avviene in particolare per:

- tessuti muscolari eccitabili.
- tessuto nervoso.
- epiteli ciliati dove il movimento delle ciglia si realizza per un'onda che investe cellule vicine in successione.



COMPLESSI DI ADESIONE E AGENTI PATOGENI:

un agente patogeno, per poter dar vita ad una patologia di natura infettiva, deve ADERIRE ALLE STRUTTURE CELLULARI E TISSUTALI DEL NOSTRO ORGANISMO, ricordiamo per esempio che:

- BATTERI GRAM POSITIVI E NEGATIVI presentano molto spesso MOLECOLE DI ADESIONE SENSIBILI A COMPONENTI PRESENTI NELLA MATRICE EXTRACELLULARE, nello specifico:
 - i batteri si muovono nei tessuti, soprattutto connettivi, in virtù di queste molecole.
 - Alcuni microorganismi presentano MOLECOLE DI ADESIONE SENSIBILI AL MUCO: un microbo per colonizzare il tessuto epiteliale tracheale e bronchiale necessita di aderire al muco che lo riveste completamente.
- I PARASSITI INTRACELLULARI penetrano nelle cellule tramite molecole di adesione specifiche.

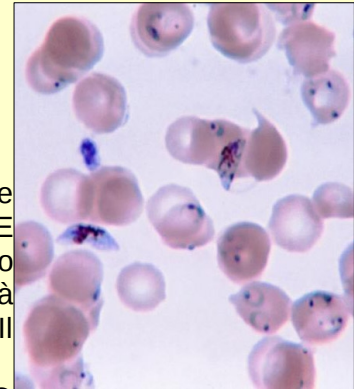
LA MALARIA:

si tratta di una parassitosi causata da microorganismi del genere PLASMODIUM; gli agenti eziologici di tale patologia possono essere quattro:

- falciparum, il più pericoloso.
- Vivax.
- Ovale.
- Malariae.

Fondamentalmente possiamo dire che la patologia è legata al fatto che IL PARASSITA PENETRA NEL GLOBULO ROSSO E MOLTIPLICANDOSI AL SUO INTERNO NE PROVOCA LA LISI, questo avviene in maniera periodica ogni 2-3 giorni generalmente; la periodicità della patologia è la causa della periodicità della sintomatologia. Il PLASMODIUM si propaga in questo modo:

- la FONTE del MICROORGANISMO È IL SOGGETTO INFETTO CRONICO.
- Il VETTORE è la ZANZARA ANOFELES particolarmente diffusa negli acquitrini e nelle paludi o regioni non bonificate.



Microscopia ottica di plasmodium falciparum in globuli rossi infetti.
immagine tratta da wikipedia

La zanzara punge il portatore e propaga la patologia pungendo soggetti sani.

Dal punto di vista sintomatologico ricordiamo:

- FEBBRE sicuramente il sintomo più comune, possiamo dire che si manifesta in modo differente a seconda del diverso agente infettante ma che comincia sempre con una febbre che raggiunge il suo picco in tre, e viene definita terzana, o quattro giorni, e viene definita quartana, per poi sparire provvisoriamente. La scomparsa della febbre, che spesso fa pensare ad una risoluzione spontanea, si ripresenta rapidamente:
 - in modo meno altalenante se l'agente infettante è il PLASMODIUM FALCIPARUM.
 - In modo altalenante per gli altri agenti eziologici anche se con tempistiche lievemente differenti.

E si protrae per qualche mese.

- TACHICARDIA E DELIRIO che accompagnano gli stati febbrili soprattutto negli attacchi di maggiore entità.
- EPATOMEGALIA a volte anche EPATOSPLENOMEGALIA legata all'incremento della attività epatica.
- COINVOLGIMENTO RENALE a causa del deposito di immunocomplessi e di emoglobina, si tratta di un'evenienza meno frequente.

PATOLOGIE GENETICHE DEL SANGUE E MALARIA:

spesso patologie genetiche quali ANEMIA FALCIFORME e TALASSEMIA presentano funzione PROTETTIVA RISPETTO ALLA INFEZIONE DA PLASMODIUM: soggetti eterozigoti per una patologia di questo tipo presentano una minore sensibilità rispetto alla azione del plasmodio, di conseguenza sopravvivono anche in zone dove la malaria è epidemica. Nel tempo quindi i geni relativi a queste patologie, che dovrebbero scomparire per lo svantaggio che danno, permangono nella popolazione e si perpetuano: il motivo per cui in Sicilia la talassemia è tanto diffusa è proprio da imputarsi alla presenza pregressa di Malaria.

ADESIONE CELLULARE NELLO SVILUPPO EMBRIONALE:

i ruoli svolti dalle molecole di adesione in questo contesto sono fondamentalmente due:

1. mediare il mutuo riconoscimento cellulare in tessuti specifici.
2. Mediare segnali cellula cellula e cellula matrice fondamentali per il posizionamento delle strutture cellulari rispetto al tessuto di appartenenza.

Anche in questo caso tramite indagini di tipo molecolare è stato possibile determinare che le CADherine MEDIANO INTERAZIONI CELLULA CELLULA mentre le INTEGRINE mediano INTERAZIONI CELLULA MATRICE. Dal punto di vista pratico ricordiamo che l'esposizione di specifiche integrine soprattutto in dati periodi dello sviluppo è FONDAMENTALE A GARANTIRE UNA CORRETTA ORGANIZZAZIONE TISSUTALE.

MECCANISMI DI ADESIONE NELLE CELLULE NEOPLASTICHE:

Alcune caratteristiche fondamentali dei tumori maligni sono:

- **ATAPIE CELLULARI TISSUTALI** alterazioni della forma e della morfologia cellulari.
- **CAPACITÀ INVASIVA** che si manifesta nella capacità del tumore di svilupparsi in diverse direzioni per cui **LA STRUTTURA DEL TUMORE DI FATTO RISULTA SFRANGIATA non OMOGENEA E CIRCOLARE**; tale capacità di sviluppo sarà legata a:
 - perdita della adesione cellulare tessuto specifica.
 - Acquisizione della capacità di esporre molecole di adesione per tessuti differenti.
- **CAPACITÀ DI METASTATIZZARE** nello specifico possiamo dire che una cellula che ha acquisito capacità di dare metastasi generalmente:
 - ha perso completamente la adesione al tessuto di origine.
 - Ha acquisito la capacità di muoversi nella matrice tramite enzimi di natura digestiva.
 - Ha acquisito la capacità di esprimere molecole **DI HOMING E RICONOSCIMENTO DELLE CELLULE DEL SANGUE**, in particolare dei **LEUCOCITI**, che le consentono di aderire al tessuto oggetto della metastasi.
 - È capace di produrre fattori di **VASCOLARIZZAZIONE** notevoli.
- **RICEVERE E INVIARE SEGNALI DI TRASDUZIONE E DIFFERENZIAZIONE** spesso legati a molecole di adesione tessuto specifiche.

Buona parte quindi delle caratteristiche di una cellula **TUMORALE** sono legate alla **ATTIVITÀ DI MOLECOLE DI ADESIONE**, quanto detto è dimostrabile tramite alcuni test:

- **QUANTIFICAZIONE DELLA ESPRESSIONE DI MOLECOLE DI ADESIONE NEI TUMORI** tramite **IMMUNOFLUORESCENZA** da risultati significativi.
- **QUANTIFICAZIONE DELLE CAPACITÀ INVASIVE E METASTATICHE** è realizzabile dopo amplificazione o inibizione della sintesi di molecole di adesione, si esegue generalmente sfruttando la attività di **miRNAs**:
 - **tail vein assay**: si iniettano cellule tumorali a livello della coda di un topo e si osserva la capacità di queste cellule di dare metastasi a livello polmonare generalmente.
 - **In vitro** si utilizzano delle cellule embrionali di pollo per testare la capacità invasiva del tumore.
 - È possibile valutare la capacità del tumore di muoversi all'interno di tessuti connettivi ponendo le cellule tumorali in un gel di collagene.

In linea generale la **MALIGNITÀ SEMBRA ESSERE**:

- **INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA ESPRESSIONE DI DATE INTEGRINE.**
- **DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA ESPRESSIONE DI ALCUNE CATENINE E CADERINE.**

ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI TRASPORTO DI MEMBRANA:

la alterazione dei meccanismi di trasporto di membrana sono alla base di numerose e diverse patologie, in linea generale possono essere classificati in DIFETTI CONGENITI e DIFETTI INDOTTI DA FARMACI.

DIFETTI CONGENITI DEI MECCANISMI DI TRASPORTO DI MEMBRANA:

sono molto frequenti nella popolazione.

ALTERAZIONE DEI CANALI SODIO NELLA IPERTENSIONE ESSENZIALE:

con il termine IPERTENSIONE ESSENZIALE si indicano tutte quelle patologie DI NATURA IPERTENSIVA che non TROVANO UNA SPIEGAZIONE SPECIFICA e si pensa siano associati, prevalentemente, ad alterazioni congenite. Nello specifico possiamo dire che SI MANIFESTANO IN PERSONE ANCHE GIOVANI come:

- un incremento della pressione arteriosa legato ad un incremento della NATRIEMIA.
- un danneggiamento del sistema di riassorbimento e secrezione renale.

i meccanismi di controllo della pressione:

1. tono arteriolare.
2. la spinta del cuore.
3. il volume ematico, l'importanza di questo fattore è dimostrata dal fatto che in caso di emorragia massiva si assiste al collasso cardiocircolatorio del paziente.

NEFROSCLERSI E IPERTENSIONE ARTERIOSA:

In tutti i pazienti con ipertensione arteriosa cronica, abbiamo una NEFROSCLEROSI di cui risulta DIFFICILE COMPRENDERE LA CAUSA PRIMA:

- da un lato il danno renale risulta evidente nella mancata eliminazione del sodio.
- Dall'altro l'ipertensione provoca una contrattura del circolo renale che genera, generalmente, la nefrosclersi.

STRUTTURA DEL CANALE SODIO:

ogni canale sodio è composto di diversi tipi di subunità, sono quindi coinvolti diversi geni e di conseguenza, a livello patologico, sono possibili alterazioni molto diverse tra loro con gravità anche piuttosto differente.

LA FIBROSI CISTICA

la fibrosi cistica si caratterizza per alterazioni di canali permeabili a sodio e cloro codificati dal gene 7q31.2 che codifica per il canale definito CFTR (cistic fibros transmembrane regulator). Le manifestazioni di questa patologia sono molto diverse nell'organismo umano.

MANIFESTAZIONE POLMONARE:

sappiamo che la fibrosi cistica colpisce il polmone generando una MUCOVISCIDOSI, la sintesi cioè di un muco estremamente denso a livello polmonare che porta a:

- flogosi a livello bronchiale.
- insediamento della probabilità di insediamento di batteri quali soprattutto:
 - PSEUDOMONAS AERUGINOSA, particolarmente presente a livello ospedaliero.
 - STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE¹.
- broncopolmoniti anche relativamente resistenti agli antibiotici, soprattutto se

¹ Ricordiamo che un ulteriore patogeno occasionale relativamente alla polmonite da fibrosi cistica può essere la BURKHOLDERIA CEPACIA.

associate a PSEUDOMONAS.

- eventuale insufficienza respiratoria.

la alterazione del canale cloro genera un incremento delle sue concentrazioni nella cellula attirando, per gradiente ionico, sodio nella cellula stessa, **INCREMENTA QUINDI IN MODO CONSIDEREOLE LA VOLEMIA DELLA CELLULA**. In conseguenza a questo tipo di disfunzione:

- il muco si FORMA.
- risulta **PARTICOLARMENTE DENSO** in quanto privo di acqua.

L'utilizzo dei fluidificanti è relativamente utile.

MANIFESTAZIONE PANCREATICA:

anche le secrezioni pancreatiche divengono molto dense e possono portare a fenomeni quali:

- stasi dell'apparato digerente.
- formazione di una ostruzione.
- formazione di una cisti di secreto pancreatico denso.

il pancreas stesso:

- risulta danneggiato in senso cicatriziale.
- risulta irrigidito e gonfio a causa della formazione di cisti.

MANIFESTAZIONE EPATICA:

si assiste ad una alterazione della **SECREZIONE EPATO-BILIARE**.

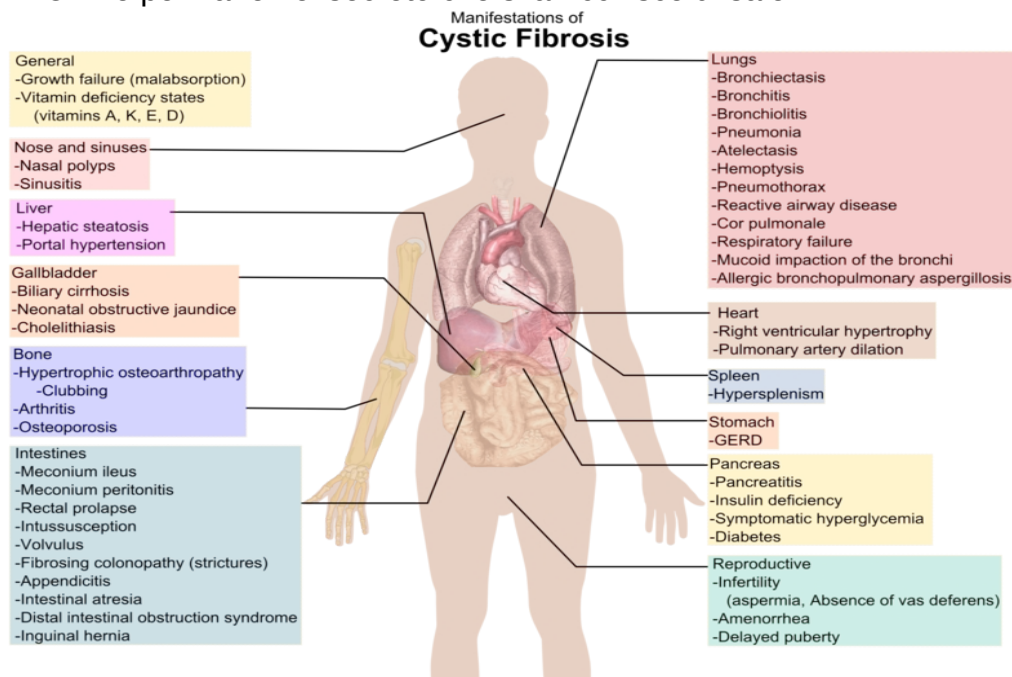
MANIFESTAZIONE GENITALE:

in particolare in relazione a possibili alterazioni delle vie spermatiche e quindi infertilità.

MANIFESTAZIONE A LIVELLO DELLE ghiANDOLE sudORIPARE:

negli individui sani l'assorbimento del cloro tramite il canale in questione stimola il riassorbimento dal secreto delle ghiandole sudoripare di sodio per gradiente ionico. nel bambino fibrocistico il sudore si presenta molto salato:

- a livello delle ghiandole sudoripare non è possibile, per mancanza del canale cloro, l'ingresso di cloro nella cellula.
- Il sodio, non essendo più attratto dal gradiente elettrico, **NON PENETRA NELLA CELLULA** e permane nel secreto che si arricchisce di sale.



GLICOSURIA RENALE:

la glicosuria è un sintomo caratteristico del DIABETE, soprattutto nel suo stadio avanzato quando le concentrazioni ematiche di glucosio sono tali che il glucosio in eccesso escreto nel tubulo non viene riassorbito; tale evenienza:

- si manifesta sporadicamente e non in tutti i soggetti se le concentrazioni superano i 180mg/dl.
- Si manifesta in tutti i soggetti in modo significativo se le concentrazioni superano i 300mg/dl.

Per quanto riguarda DIFETTI DI NATURA CONGENITA ESISTONO DIFETTI GENETICI LEGATI AL RIASSORBIMENTO DEL GLUCOSIO DAL TUBULO che interessa il RECETTORE ALLA FLORIZINA che lo riassorbe dal tubulo.

CISTINURIA E MALASSORBIMENTO INTESTINALE DI CISTEINA:

si tratta di una patologia rara legata AL DIFETTO DI MECCANISMI DI RECLUTAMENTO DEGLI AMMINOACIDI:

- DAL LUME INTESTINALE.
- DAL LUME DEL TUBULO RENALE.

Spesso queste patologie sono associate a deficit di assorbimento di altri amminoacidi quali LISINA, ORNITINA E ARGININA: si tratta di un fatto interessante in quanto sottolinea come l'assorbimento intestinale sia affidato a diversi sistemi di trasporto alcuni dei quali COMUNI AD A PIÙ AMMINOACIDI altri SPECIFICI PER UN SINGOLO AMMINOACIDO.

MALATTIA DI HARTNUP:

si tratta di una malattia rara, ma più frequente delle due precedenti: in questo caso il malassorbimento riguarda unicamente il TRIPTOFANO. Il triptofano è essenziale per la produzione di coenzimi quali:

- NAD.
- NADP.

E presenta quindi la medesima sintomatologia di UNA AVITAMINOSI DA VITAMINA PP, fondamentale per la sintesi di questo tipo di coenzimi, o ACIDO NICOTINICO, la malattia detta PELLAGRA. La sintomatologia è la seguente:

- dermatite.
- diarrea.
- demenza.

NAD e NADP sono infatti coenzimi fondamentali per la ENERGIZZAZIONE CELLULARE. Il fabbisogno di vitamina PP è di circa 20mg al giorno e viene generalmente, per una dieta normale, ampiamente superato.

DIFETTI DEI MECCANISMI TRASPORTO DI MEMBRANA INDOTTI DA FARMACI:

È POSSIBILE INIBIRE FARMACOLOGICAMENTE I MECCANISMI DI TRASPORTO CELLULARE, nello specifico ricordiamo che clinicamente si possono indurre:

- INIBIZIONE DELLA POMPA SODIO IDROGENO della mucosa gastrica mediante l'uso dell'OMOPRAZOLO, farmaco ANTIACIDO estremamente utile:
 - agisce in modo superspecifico.
 - blocca il trasporto di ioni idrogeno nel lume gastrico.
 - molto facile da dosare.
 - ha cambiato la vita a chi soffre di patologie legate alla IPERACIDITÀ GASTRICA².

² ha consentito di abbattere i rischi di ulcera gastroduodenale che avevano una percentuale di mortalità del 5-10%. Viene utilizzato anche nella terapia CONTRO L'HELICOBACTER PYLORI.

- Ha sostituito la CIMETIDINA, farmaco ancora oggi utilizzato ma in misura minore, che agisce SUL RECETTORE ISTAMINERGICO H2 e va ad inibire la stimolazione gastrica³.

l'ulcera gastrica è fondamentalmente debellata completamente; a livello terapeutico si può somministrare in associazione a terapie con FANS che bloccano la secrezione di muco gastrico e rendono la mucosa maggiormente sensibile. In alternativa si possono utilizzare delle prostaglandine per VIA ORALE con funzione di stimolazione diretta alla produzione di muco gastrico.

- INIBIZIONE DELLA POMPA CLORO DA DIURETICI: da questo punto di vista risulta utile soprattutto il LASIX, si tratta di un farmaco a dir poco UTILE, viene utilizzato quotidianamente in clinica.

DIURETICI E SCOMPENSO CARDIACO:

Uno scompenso cardiaco implica generalmente una RITENZIONE IDRICA:

- IL CUORE non HA LA CAPACITÀ DI SUPPLIRE ALLE NECESSITÀ DEL CORPO.
- si riduce il flusso arterioso RENALE.
- si attiva il sistema RAAAS.
- si ha una RITENZIONE IDRICA MASSICCIA.
- la ritenzione idrica incrementa la VOLEMIA e di conseguenza porta ad un INCREMENTO DELLA PERICOLOSITÀ DELLA PATOLOGIA.

la regolazione del RITORNO VENOSO è essenziale a riguardo, in particolare il ritorno venoso è regolato:

- dal flusso capillare, regolato dal pH locale principalmente.
- dal sistema simpatico che incrementa la contrazione arteriolare.

dal ritorno venoso dipende poi LA GITTATA CARDIACA PER LA LEGGE DI FRANK STARLING.

Nella insufficienza cardiaca si assiste ad un quadro di questo tipo quindi:

- RISTAGNO DI SANGUE NEL CUORE.
- un INCREMENTO DELLA RESISTENZA ALL'INGRESSO DI SANGUE AL CUORE STESSO.
- una MAGGIORE DIFFICOLTÀ DI EFFLUSSO A LIVELLO DELLE STRUTTURE VENOSE.

LE PRESSIONI CHE REGOLANO IL FLUSSO DI SANGUE IN USCITA DAL CAPILLARE SONO FONDAMENTALMENTE QUATTRO:

- pressione idraulica del vaso che stimola l'uscita di liquido.
- pressione osmotica del sangue che ne stimola invece l'ingresso.
- pressione osmotica dell'interstizio generata di fatto dalla IMPERMEABILITÀ DELL'ENDOTELIO ALLE STRUTTURE PROTEICHE INTERSTIZIALI.
- pressione idrostatica extravasale negativa legata alla attività di pompa del capillare linfatico locale.

SE INCREMENTA LA PRESSIONE CAPILLARE IDROSTATICA il meccanismo omeostatico SI BLOCCA E VIENE RIASSORBITA UNA MINORE QUANTITÀ DI LIQUIDO A LIVELLO VENOSO: si avranno quindi grossi ristagni di liquido a livello capillare FINO A PROVOCARE FENOMENI DI NATURA EDEMICA. Questi fenomeni risultano evidenti soprattutto a livello:

- dei piedi.
- perimalleolare.
- nella parte inferiore della gamba.
- a livello dell'osso sacro.

L'edema in questo caso è un edema molle.

Un minimo di ipervolemia è utile in questi pazienti in quanto STIMOLA LA ATTIVITÀ CARDIACA, se esagerato invece diviene un SOVRACCARICO e porta a PROBLEMI ANCHE DI NATURA

³ i pomodori rossi contengono una grande quantità di istamina di conseguenza stimolano la secrezione gastrica. I pomodori verdi sono invece meno dannosi a riguardo.

SENSIBILE e lo SCOMPENSO SI AGGRAVA IN MODO CONSIDEREOLE: risulta quindi fondamentale L'UTILIZZO DI DIURETICI PER IMPEDIRE L'ACCUMULARSI DEL FENOMENO EDEMICO. Un tempo il SALASSO, eseguito con recisione dei vasi venosi o con sanguisughe, era di fatto utile a ridurre la volemia dell'organismo.

DIURETICO	FAMIGLIA	LUOGO DI AZIONE	EFFETTO	EFF COLLATERALE
ACETAZOLAMIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca anidasi carbonica	acidosi
CLORAZIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca il simporto sodio cloro	attivazione RAAAS
FUROSEMIDE	derivati di sulfonamide	D1	blocca la pompa cloro	attivazione RAAAS
SPIRONOLATTONE	antialdosteronico	tubulo prossimale	blocca l'aldosterone	acidosi
AMILORIDE	Derivati di pirazinolguanidina		blocca il riassorbimento di sodio	acidosi

- **INIBIZIONE DELLA POMPA SODIO POTASSIO DA GLUCOSIDI CARDIACI:** si tratta di derivati delle piante del genere digitalis la cui azione è quella di inibire parte della attività della pompa sodio potassio ATPasi DEI CARDIOMIOCITI. L'effetto netto di questo blocco è quello di generare un ciclo di questo tipo:
 - il farmaco blocca IN MODO SPECIFICO LA ATTIVITÀ DELLA POMPA SODIO POTASSIO DI CARDIOMIOCITI.
 - il sodio non viene eliminato dalle cellule e si accumula in esse.
 - si genera un fenomeno di ETEROSCAMBIOCATONICO con il CALCIO.
 - esce SODIO ed ENTRA CALCIO nei CARDIOMIOCITI: il calcio è fondamentale per la attività contrattile in particolare provoca un NETTO INCREMENTO DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA.

IL MULTI DRUG RESISTENCE:

si tratta di un fenomeno per cui:

- alla prima somministrazione di un farmaco si ottiene un'ottima reazione dell'organismo.
- Per ulteriori somministrazioni di un farmaco questo perde completamente il suo effetto come del resto TUTTI I FARMACI SIMILI AL PRIMO.

I meccanismi alla base di questo fenomeno sono legati principalmente alla proteina P-170, una glicoproteina CHE ELIMINA ATTIVAMENTE IL FARMACO DELLA CELLULA: si tratta di una ABC o ATP binding cassette. Questo effetto risulta fortemente inibito dalla attività della NIFEDIPRINA: questa molecola si lega al COMPLESSO CALCIO/CALMODULINA e blocca la attivazione dei processi di innesco della ABC.

MECCANISMI DI TRASPORTO INTRACELLULARI E LORO DISFUNZIONI:

difetti di questo tenore si dividono in CONGENITI E ACQUISITI.

DIFETTI CONGENITI:

caso particolarmente evidente sono le miopatie congenite da difetti della CARNITINA ACIL-TRANSFERASI o CAT mitocondriale: fondamentalmente si riconoscono in quanto il calo della attività mitocondriale risulta maggiormente evidente a digiuno, nel momento in cui vengono MOBILITATE LE RISERVE LIPIDICHE.

DIFETTI ACQUISITI:

- **STEATOSI EPATICA DA CARENZA DI COLINA o METIONINA:** la metionina è essenziale per la attività delle lecitine e la sua mancanza provoca alterazioni dei processi di esocitosi. A livello epatico quindi:
 - molecole lipidiche di grandi dimensioni vengono prodotte nel citosol.
 - Tali molecole non vengono esocitate.
 - Le cellule epatiche incrementano in dimensioni.

E si forma una steatosi epatica.

- STEATOSI EPATICA NECROTIZZANTE NELL'AVVELENAMENTO DA FALLOIDINA: si tratta di un veleno prodotto da funghi come l'amanita falloide. Tale tossina provoca:
 - BLOCCO DEI MICROFILAMENTI DI ACTINA.
 - Blocco del trasporto delle vescicole di lipoprotine che dipende, di fatto, dai filamenti di actina stessi.
 - le lipoproteine non vengono portate a livello della membrana e la loro esocitosi diviene impossibile.
 - si accumulano trigliceridi nel fegato e si ha una steatosi.

Nel corso di un normale avvelenamento da amanita falloide interviene anche la AMANITINA che blocca la produzione proteica e porta a NECROSI DELLE STRUTTURE CELLULARI.

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI ENERGIZZAZIONE CELLULARE

I metaboliti che possono produrre energia vengono catabolizzati, attraverso vie differenti, fino a formare ACETIL CoA che viene quindi INDIRIZZATO NEL CICLO DI KREBS E ALLA CATENA RESPIRATORIA producendo:

- NADH (H^+).
- H_2O E CO_2 .
- e quindi ATP.

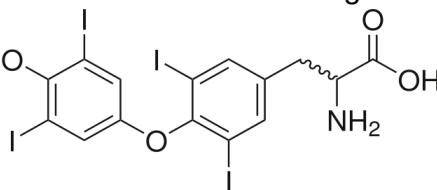
ALTERAZIONI DELLA CATENA RESPIRATORIA E DEI MECCANISMI DI PRODUZIONE DI ATP:

Sono diversi i meccanismi tramite cui è possibile agire a livello dei processi di energizzazione cellulare.

I DISACCOPIANTI:

la formazione di ATP può essere DISCOLLEGATA DALLA RESPIRAZIONE CELLULARE tramite un processo che viene definito DISACCOPIAMENTO. Fattori che possono generare questo tipo di processo sono:

- **TIROXINA**: si tratta di uno dei due ormoni tiroidei, l'individuo consuma una grande quantità di metaboliti e consuma ossigeno, ma PRODUCE POCHISSIMO ATP per cui il ciclo della respirazione gira, fondamentalmente, a vuoto. Un paziente ipertiroideo presenta:
 - AUMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA:
 - incrementa il consumo di metaboliti.
 - incrementa la dilatazione vascolare in quanto serve maggiore ossigeno per finanziare tale metabolismo.
 - AUMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA anche se la volemia resta normale, non ci sono altre forme di stimolazione SE NON QUELLA DEL CONSUMO PERIFERICO:
 - si dilatano i capillari periferici per le necessità nutrizionali incrementate.
 - si ha un incremento del RITORNO VENOSO.
 - si ha una CARDIOACCELERAZIONE¹.
- **BILIRUBINA**: la bilirubina, che può incrementare in concentrazione per molte e numerose ragioni, presenta una forte attività DISACCOPIANTE e soprattutto in pazienti CARDIOPATICI può INCREMENTARE NETTAMENTE IL RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO.
- **VELENI METABOLICI** come:
 - il CIANURO, ha una attività disaccoppiante rispetto all'ultimo anello della catena respiratoria, blocca cioè il citocromo A3. Per contrastare un avvelenamento da CIANURO si utilizza un colorante, IL BLU DI METILENE CHE COMPETE CON IL CIANURO STESSO per i suoi siti di legame inibendone l'azione.
 - L'ARSENICO, utilizzato oggi e un tempo:
 - come ricostituente.



¹ ADENOMA DELLA TIROIDE: si tratta di una cosa non rara, si tratta di un nodulo iperfunzionante della tiroide che porta a scompenso cardiaco in quanto da questo incremento della attività.

Giordano Perin; patologia generale: patologia cellulare 4: alterazione dei processi di energizzazione cellulare

■ come terapia per la sifilide.

Sembra presenti attività DISACCOPIANTE, in particolare BLOCCA LA GLICOLISI a livello della FOSFOGLUCOCHINASI².

ALTERAZIONI DEL CICLO METABOLICO MITOCONDRIALE:

la stragrande maggioranza dei geni degli enzimi mitocondriali è codificata nel genoma mitocondriale stesso, patologie legate alla alterazione della attività mitocondriale sono spesso MALATTIE SPESSO MITOCONDRIALI e presentano un meccanismo di trasmissione peculiare³; dal punto di vista sintomatologico si manifestano come:

- ASTENIA.
- PROBLEMI NEUROLOGICI CHE SI FANNO EVIDENTI SOPRATTUTTO CON IL PROGREDIRE DELL'ETÀ: i circuiti cerebrali sono molto plastici e la perdita cellulare, almeno inizialmente, risulta supplita dalla reazione di altre cellule. Nei casi più gravi si possono avere microinfarti cerebrali.

COMPROMISSIONE DELLA PRODUZIONE ENERGETICA E DANNO IPOSSICO:

questo tipo di patologia può essere legata a:

- ipoalimentazione.
- difetti di assorbimento intestinale.
- alterata regolazione endocrina del metabolismo.
- enzimopatie congenite.
- veleni metabolici.
- ipossia.

l'ossigeno è un fattore FONDAMENTALE per il controllo della attività mitocondriale: il problema PRINCIPALE legato alla ipossia è LA RIDUZIONE DELLA ATTIVITÀ DELLA POMPA SODIO POTASSIO AD ATP che, come sappiamo, assorbe anche il 33% dell'intero pool di ATP cellulare.

BLOCCO DELLA POMPA SODIO POTASSIO AD ATP:

il blocco della pompa sodio potassio ad ATP si può verificare in diversi casi, nel caso specifico si assiste ad:

- AUMENTANO DELLA PRESSIONE OSMOTICA INTRACELLULARE LEGATA A:
 - incremento del SODIO intracellulare.
 - Incremento del CALCIO intracellulare LEGATO ALLA ATTIVAZIONE DELL'ANTIORTO SODIO-CALCIO.
- EDEMA CELLULARE.

OSSERVAZIONE AL MICROSCOPIO:

MICROSCOPIA OTTICA:

Dal punto di vista istologico il danno risulta evidente:

- RIGONFIAMENTO TORBIDO: fondamentalmente si tratta di un impallidimento del

2 Molto spesso i tumori sfruttano un METABOLISMO FERMENTANTE: l'utilizzao dell'arsenico può essere utile in questo senso in quanto favorisce le cellule a metabolismo ossidativo.

3 Si parla nello specifico di EREDITÀ CITOPASMATICA legata unicamente quindi a geni non nucleari, quindi mitocondriali. Questo tipo di patologie presenta:

- modalità di trasmissione particolare: si trasmette unicamente da madre a figlio in quanto il gamete maschile è privo di MITOCONDI.
- Gravità fenotipica estremamente variabile: nel momento in cui solo una parte dei mitocondri, come avviene nella stragrande maggioranza dei casi delle patologie silenti, presenti tale mutazione, la gravità dipende dal numero dei mitocondri malati che segrega nella meiosi.

Ricordiamo che il DNA mitocondriale presenta unicamente 37 geni in 15000 nucleotidi.

citoplasma alle comuni colorazioni basiche dovuto in particolare a:

- edema cellulare che porta ad una diluizione delle componenti.
- dilatazione del RETICOLO e PERDITA DEI RIBOSOMI ad esso associati.
- RIGONFIAMENTO DEI MITOCONDRI.
- si arriva ad una DEGENERAZIONE VACUOLARE di cellule epatiche e renali a base, appunto, ischemica, tali vacuoli lisosomiali contengono materiale PLASMATICO:
 - ALBUMINA a livello epatico.
 - PROTEINE DEL FILTRATO GLOMERULARE nelle cellule tubulari.

MICROSCOPIO ELETTRONICO:

all'osservazione al microscopio elettronico si possono osservare:

- distacco di granuli dal RER cioè fondamentalmente RIBOSOMI.
- formazione di vescicole dette BLEBS sulla SUPERFICIE CELLULARE.

RUOLO DELLE HIT SHOCK PROTEINS:

NELLE FASI DI ISCHEMIA NON DEFINITIVA è estremamente importante LA PRODUZIONE DI HIT SHOCK PROTEINS, si tratta di meccanismi di riparazione cellulare che:

- correggono le conformazioni aberranti e le rotture delle strutture proteiche, in particolare strutture terziarie delle proteine coinvolte.
- Provocano UBIQUITINAZIONE e DEGRADAZIONE delle proteine alterate.

in un sistema che produce poca energia molte proteine non saranno correttamente conformate, di conseguenza la attività e la concentrazione di queste HSP incrementa notevolmente.

HSP E ATEROMI:

la presenza di fattori natura INFIMMATORIA può rendere la placca fragile e favorire fenomeni di FESSURAZIONE, un processo infiammatorio della placca aterosclerotica è, come visto in precedenza, normale e risulta mantenuto fondamentalmente da:

- ATTIVITÀ MACROFAGICA che come abbiamo visto rimaneggia soprattutto le parti periferiche dell'ateroma.
- ATTIVITÀ LINFOCITARIA: il 10% delle cellule delle placche aterosclerotiche è rappresentato da LINFOCITI e la loro presenza è legata alla presenza di una serie di HSP che PRESENTANO FUNZIONE DI ligando per SPECIFICI recettori detti TOLL LIKE RECEPTORS, soprattutto di tipo 60 70 e 90, posti sulla SUPERFICIE DEI LINFOCITI STESSI e FUNZIONALI A GENERARE LA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.

Si viene quindi a generare un circolo di questo tipo:

- la attivazione del processo infiammatorio ha la funzione di attivare le cellule dendritiche.
- Le cellule dendritiche vanno ad attivare i linfociti TH.
- I linfociti TH stimolano una risposta ANTICORPALE E CITOTOSSICA RIVOLTA PROPRIO CONTRO LE HSP CHE HANNO STIMOLATO LA CELLULA DENDRITICA.

Il processo infiammatorio quindi, in presenza di DANNO ISCHEMICO E DI IPERPRODUZIONE DI HSP INCREMENTA IN MODO MOLTO CONSIDEREVOLE.

MECCANISMO DI DANNO IPOSSICO IRREVERSIBILE:

come accennato in precedenza in contemporanea all'incremento del sodio intracellulare si assiste ad un incremento, per attivazione di un antiporto sodio calcio, ad un incremento

del calcio intracellulare. Ricordiamo che le concentrazioni di calcio normali sono:

- 10^{-7} M all'interno della cellula.
- 10^{-3} M fuori dalla cellula.

Come noto il calcio presenta una attività stimolatoria rispetto a moltissimi diversi fattori e provoca UNA NECROSI VERA E PROPRIA DEL TESSUTO:

1. ATTIVAZIONE DELLE FOSFOLIPASI ENDOGENE che alterano le membrane cellulari sia intracellulari che plasmatiche che si squagliano.
2. ATTIVAZIONE DI PROTEASI E IDROLASI INTRACELLULARI con notevoli danni:
 1. al citoscheletro.
 2. alle membrane.
3. I FOSFOLIPIDI SEPARATI DALLE MEMBRANE HANNO EFFETTO DETERGENTE SULLE MEMBRANE STESSE e accumulandosi incrementano la degradazione delle membrane.
4. ULTERIORE INGRESSO DI CALCIO NELLA CELLULA.
5. PERDITA DI ENZIMI:
 1. CPK creatin fosfo chinasi.
 2. TROPONINE specifiche per il tessuto miocardico e molto utilizzate come markers cardiaci.
 3. LDH lattico deidrogenasi, anch'essa presente cardiomiociti ma meno utilizzata come marker: sappiamo che risulta presente in diversi tessuti e difficilmente dosabile in senso significativo.
 4. TRANSAMINASI, fondamentalmente possiamo distinguere:
 1. SGOT SIERICO GLUTAMMATO OSSALACETATO TRANSAMINASI presente soprattutto a livello cardiaco e può essere dosato come MARKER CARDIACO.
 2. SGPT SIERICO GLUTAMMATO OSSALACETATO TRANSAMINASI presente soprattutto a livello epatico e dosato eventualmente come MARKER PER PATOLOGIE EPATICHE.

Si tratta di QUATTRO MARKER FONDAMENTALI NEL MONITORAGGIO DEL DANNO ISCHEMICO che vengono riversati normalmente nel plasma a seguito di danneggiamento delle strutture cellulari.

6. RILASCIO DI ENZIMI LISOSOMIALI NEL CITOSOL che portano inevitabilmente alla AUTODIGESTIONE.

Il tessuto necrotico fondamentalmente si liquefa.

DIAGNOSI DI INFARTO DEL MIOCARDIO:

l'infarto del miocardio è tipico caso di DANNO IPOSSICO IRREVERSIBILE, dal punto di vista diagnostico si manifesta tramite:

- ANGOR dolore toracico per cui spesso si utilizza il termine angina.
- ALTERAZIONI DEL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO, nello specifico possiamo riscontrare:
 - SOTTOSLIVELLAMENTO del tratto S-T: questo si verifica nel momento in cui si abbia un infarto consistente della parete cardiaca.
 - ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE ASPECIFICHE: si verifica nel momento in cui l'infarto non sia massiccio, dal punto di vista clinico non sono molto significative in quanto potrebbero essere presenti in senso congenito o comunque indipendente da un eventuale infarto.

la lettura dell'ECG non è sufficiente per determinare se sia necessaria una

angioplastica o una operazione al cuore che, come noto, presenta una certa mortalità.

- AUMENTO DEGLI ENZIMI CARDIACI, molto significativo invece, nello specifico si dosano generalmente:
 - AUMENTO DELLA CPK creatin fosfo chinasi in particolare la CPK MB specifica del cuore.
 - AUMENTO DELLA TROPONINA I: un tempo veniva utilizzata anche la troponina T, oggi l'enzima maggiormente dosato è questo.

INTERPRETAZIONE DEI LIVELLI DI MARKER CARDIACI:

gli enzimi cardiaci non sono presenti nel sangue a seguito di una manifestazione anginoso, i loro livelli presentano infatti:

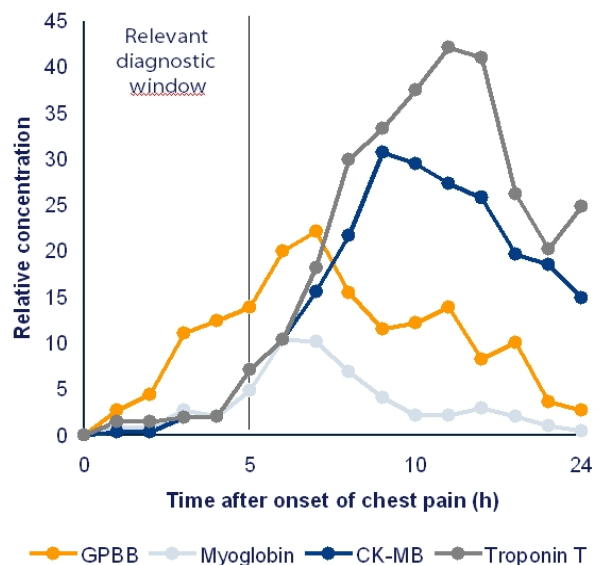
- una variazione TEMPORALE A CAMPANA.
- possono non essere presenti in TEMPI CORONARICI: possono cioè non incrementare nel TEMPO CHE INTERCORRE TRA UNA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA E IL TEMPO DI OSSERVAZIONE o DI PRELIEVO (tempo coronarico), quantomeno non sempre; risulta quindi importante valutare nella diagnosi il tempo trascorso tra la manifestazione e l'intervento clinico.

ENZIMI CARDIACI VALUTATI A LIVELLO CLINICO SONO FONDAMENTALMENTE:

- mioglobina.
- CPK.
- CPK-MB.
- TROPONINA T e I.

questi enzimi presentano una tempistica differente:

- LA TROPONINA:
 - risulta molto bassa fino a 4-6 ore dall'evento.
 - comincia ad alzarsi nettamente dalle 4 alle 8 ore.
 - Alle 14 ore dall'evento raggiunge i 9ng/ml.
- LA CPK rilasciata da diversi organi oltre che dal cuore, non è un indice affidabilissimo:
 - cresce in modo abbastanza deciso fino alle 10 ore fino a 500mU/ml.
 - cala dalle 10 ore in poi.
- LA CPK-MB componente specifica del cuore, molto meno innalzata, ma decisamente più indicativa rispetto all'infarto del miocardio:
 - sale in maniera abbastanza regolare inizialmente.
 - dalle 10 ore raggiunge il suo picco di 20mU/ml.
 - Cala dalle 10 ore dall'evento in poi.
- LA MIOGLOBINA sale molto rapidamente, ha un picco estremamente elevato dopo due ore dal danno necrotico. Anche in questo caso si tratta di un INDICATORE ASPECIFICO, la mioglobina incrementa infatti anche in caso di:
 - attività fisica, soprattutto la corsa.
 - iniezione intramuscolare di qualsiasi tipo.



addirittura possiamo dire che i livelli di mioglobina sono maggiormente elevati, almeno nei primissimi momenti, in caso di:

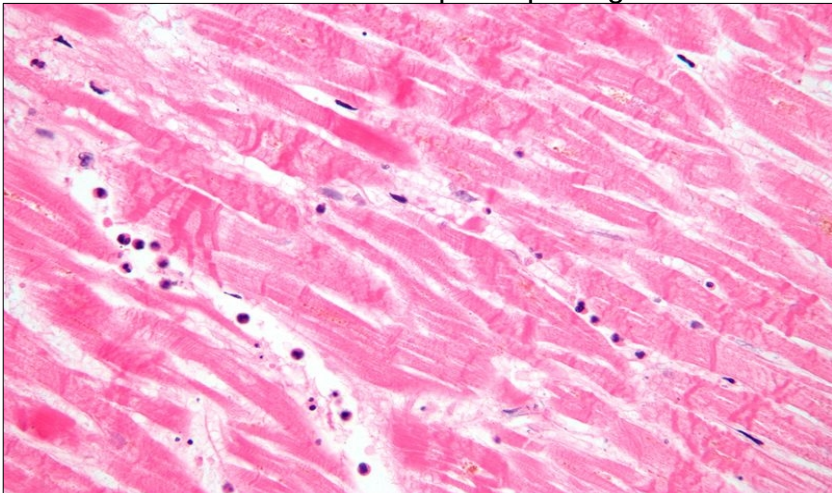
- angina instabile.
- dolore non cardiaco a livello della gabbia toracica.

NON RISULTA QUINDI UN BUON MARKER PER L'INFARTO DEL MIOCARDIO.

ASPETTI MORFOLOGICI DEL DANNO IPOSSICO IRREVERSIBILE:

quello che ci convince del fatto che un tessuto è andato incontro a danno irreversibile sono dei corrispettivi morfologici di alterazione nucleare:

- PICNOSI cioè addensamento nucleare.
- CARIORESSI cioè frammentazione nucleare.
- CARIOLISI cioè scomparsa per digestione del nucleo.



Tessuto miocardico infartuato, si possono vedere molto bene:
CARIOLISI mancanza dei nuclei cellulari.
EDEMA CELLULARE.
INFILTRATO LINFOMONOCITARIO legato alla infiammazione.

immagine tratta da wikipedia

fondamentalmente la cellula diviene un involucro vuoto, privo di contenuto. La cellula ha alla microscopia ELETTRONICA un aspetto specifico per cui si registrano:

- ALTERAZIONI DELLA MEMBRANA CELLULARE:
 - perdita di strutture specifiche.
 - rottura delle blebs.

Questi aspetti risultano più o meno visibili a seconda della preparazione del campione con microtomo.

- ALTERAZIONI DEL CITOPLASMA:
 - RIGONFIAMENTO DEI MITOCONDRI: si tratta del SEGNO PIÙ CARATTERISTICO DI UN DANNO IRREVERSIBILE soprattutto per quanto riguarda la IPOSSIA.
 - PRESENZA DI STRUTTURE MIELINICHE.
 - PERDITA DI ORGANULI CITOPLASMATICI.

LA RIPERFUSIONE:

I danni legati all'infarto del miocardio SI ESTRINSECANO PER LA MAGGIOR PARTE TRA LE 4 E LE 6 ORE SUCCESSIVE ALL'EVENTO, quindi:

- se si riperfonde l'organo prima delle due ore, il danno è praticamente non persistente, il rischio permane in ogni caso legato ad una FIBRILLAZIONE ATRIALE che può divenire anche letale.
- se si riperfonde l'organo successivamente alle 6 ore la riperfusione NON HA EFFETTI POSITIVI: le cellule sono danneggiate e il tessuto non può riprendere la sua funzionalità originale. Ad oggi si possono avere dei buoni motivi per riperfondere un organo anche dopo 12 ore dall'evento infartuante.

Giordano Perin; patologia generale: patologia cellulare 4: alterazione dei processi di energizzazione cellulare

- se si riperfonde l'organo per esempio dopo QUATTRO ORE, si avrà UN NETTO INCREMENTO DEL DANNO NECROTICO che PEGGIORA IN MODO DECISIVO LA SITUAZIONE.

Le situazioni sono molto variabili soprattutto in relazione a:

- dimensione della lesione.
- grado della ostruzione.
- Caratteristiche dell'individuo.

RIPERFUSIONE ED EFFETTO PARADOSSO

a causa del calo delle concentrazioni di ATP la cellula CONTINUA LA SUA DEGRADAZIONE DELLA ADENOSINA E, una volta terminato l'utilizzo energetico degradando l'ATP ad AMP produce:

- adenosina.
- Adenina.
- Ipoxantina.
- Xantina.

la xantina viene poi DEGRADATA AD ACIDO URICO ed ELIMINATA; questo tipo di reazione è catalizzato da due enzimi:

- XANTINA DEIDROGENASI in situazione normale.
- XANTINA OSSIDASI che si attiva per modificazione della xantina deidrogenasi in CASO DI IPOSSIGENAZIONE.

Se a seguito della attivazione della XANTINA OSSIDASI, quindi ipossia, si somministra ossigeno, questo enzima produce:

- ACIDO URICO.
- ANIONE SUPEROSSIDO.

l'anione SUPEROSSIDO e le diverse molecole da esso derivate PORTANO AD UN NETTO INCREMENTO DEL DANNO NECROTICO PER DISTRUZIONE DIRETTA DELLE STRUTTURE CELLULARI VICINE.

SINDROME DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE:

Nota la causa dell'effetto paradosso, la situazione risulta gestibile, ma si parla in linea generale di una VERA E PROPRIA SINDROME DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE che interessa non solo il cuore, ma anche altri organi, per esempio:

- ricanalizzazione coronarica dopo infarto del miocardio in tutte le sue modalità.
- ripresa della attività cardiaca a seguito di:
 - arresto della attività contrattile.
 - cardioplegia in ipotermia durante by-pass cardiopolmonare.

Si tratta di fatto di una riperfusione e può portare a problemi molto seri.

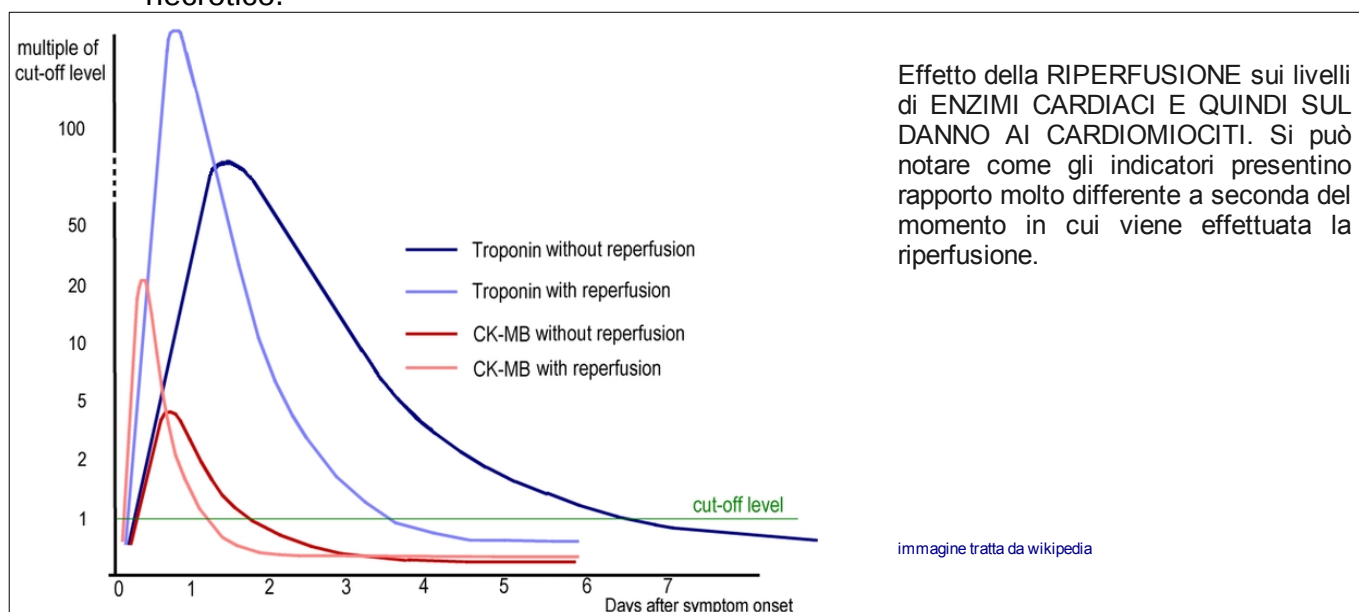
- riperfusione cerebrale nella rianimazione cardiopolmonare: l'encefalo resiste alla ischemia per 10 minuti al massimo, anche a livello CEREBRALE LA RIPERFUSIONE NEI TEMPI PIÙ TARDIVI PUÒ INCREMENTARE IL DANNO CEREBRALE.
- trattamento dello shock emorragico O WHOLE BODY ISCHEMIA per cui nel momento in cui si abbia una perdita notevole di sangue, l'organismo convoglia tutto il sangue rimanente negli organi di maggiore importanza, quindi si hanno:
 - calo della circolazione.
 - incremento della vasocostrizione per cui non arriva più sangue ad organi quali:
 - fegato.
 - intestino.

■ rene.

- permane una perfusione cardiaca, encefalica e polmonare.

La riperfusione dell'organismo può portare negli organi privati di sangue ad un incremento del danno necrotico.

- RIPERFUSIONE DI ORGANI TRAPIANTATI può avvenire nel momento in cui vi sia stata una conservazione non idonea o troppo lunga.
- RIPERFUSIONE DI AUTOTRAPIANTI come il riattaccare un braccio o un dito, l'effetto dipende sempre e comunque dal tempo trascorso.
- RIPERFUSIONE DOPO CONGELAMENTO.
- RIPERFUSIONE DI ARTI CON BY-PASS REALIZZATO TARDIVAMENTE.
- SINDROME DA SCHIACCIAMENTO: la riperfusione di un arto per eliminazione dell'ostacolo fisico alla circolazione può portare ad un incremento del danno necrotico.



APPROCCI TERAPEUTICI AL DANNO ISCHEMICO ed EFFETTI PARADOSSO:

nel corso dei tentativi di approccio alla riperfusione cardiaca e di altri tessuti come visto in precedenza, si sono tentate numerose e diverse vie osservando inoltre altri effetti peculiari della patologia in questione:

- A CAUSA DELL'OXYGEN PARADOX è importante PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE DURANTE I PROCESSI DI RIPERFUSIONE.
- ANTINFIAMMATORI che si sono dimostrati utili nel coniglio dove bloccano la flogosi successiva alla rivascolarizzazione dell'organo, NELL'UOMO SONO EFFICACI IN MANIERA MINIMA e SOLO A TRE ORE DALL'EVENTO.
- CALCIUM PARADOX si è tentato di bloccare l'incremento ischemico di calcio intracellulare che, come sappiamo, è il principale responsabile della citotossicità ischemica, ma i chelanti di questo ione si sono dimostrati INEFFICACI.
- pH PARADOX: ricordiamo che se di colpo si assiste ad un INCREMENTO DEL pH e quindi UN RITORNO ALLA SITUAZIONE DI NORMALITÀ IL DANNO PEGGIORA, sembra che questo fattore, registrato clinicamente, abbia a che fare con la rimozione dell'acido lattico prodotto.
- MITOCHONDRIAL PTP permeability transition pore: si tratta di un canale non selettivo del foglietto interno della membrana mitocondriale. Tale canale risulta

fondamentale nel danno ischemico:

- l'apertura del canale fa COLLASSARE il potenziale della membrana mitocondriale.
- disaccoppia LA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA.
- determina uno svuotamento di ATP e conseguente morte cellulare.

durante l'ischemia mitocondriale TALI PORI RESTANO CHIUSI, per APRIRSI ENTRO I PRIMI MINUTI DOPO LA RIPERFUSIONE IN RISPOSTA:

- AL CARICO MITOCONDRIALE DI CALCIO.
- ALLO STRESS OSSIDATIVO.
- AL RITORNO ALLA NORMALITÀ DEL pH.

Tale canale quindi SAREBBE RESPONSABILE DI MOLTI DEI FATTORI PARADOSSO LEGATI ALLA RIPERFUSIONE CARDIACA e diviene un BERSAGLIO FONDAMENTALE PER LA CARDIOPROTEZIONE.

APPROCCIO TERAPEUTICO ALL'EFETTO PARADOSSO:

Due sono gli approcci possibili relativi a questo tipo di fattore;

- ISCHEMIC POST CONDITIONING: postcondizionamento dell'ischemia, cioè INTERRUZIONE DELLA RIPERFUSIONE CON TRE CICLI DI TRENTA SECONDI, questo riduce la ESTENSIONE DELLA ZONA INFARTUALE NEI CANI DAL 47 ALL'11%. Fondamentalmente funziona in questo modo:

- ritarda il riprestino del pH normale per l'allontanamento dell'acido lattico.
- inibisce la riapertura dei PTP mitocondriali.

A livello sperimentale funziona molto bene.

- TARGETING THE MITOCHONDRIAL PTP: si tratta di una terapia che attacca direttamente il canali PTP. Nello specifico sfrutta:

- CICLOSPORINA.
- SANGLIFERINA A.

si tratta di BLOCCANTI ESTREMAMENTE SPECIFICI E PRECISI.

PATOLOGIE DEL METABOLISMO CELLULARE

Si tratta di patologie legate a DIFETTI EREDITARI ASSOCIATI AD UNA ALTERAZIONE DELLA ATTIVITÀ DI ENZIMI INTRACELLULARI¹.

Di fatto l'alterazione della attività enzimatica non sempre coincide con la totale assenza dell'enzima depositario dei tale attività, l'utilizzo quindi di test quali CRM (cross reacting material) capaci di segnalarne la presenza, NON SONO INDICATIVI A LIVELLO DIAGNOSTICO. L'effetto della patologia in questione può essere legato fondamentalmente a tre fattori:

- ACCUMULO DI COMPONENTI METABOLICHE a monte della deficienza.
- ALTERAZIONI DI VIE METABOLICHE e non necessariamente il loro spegnimento.
- MANCANZA DI PRODOTTO.

DIVERSI EFFETTI DELL'ACCUMULO METABOLICO:

a seconda della natura, polare o apolare generalmente, del metabolita preso in esame, IL SUO SMALTIMENTO O ACCUMULO ASSUMERÀ CARATTERI DIFFERENTI, nello specifico ricordiamo che i metaboliti in eccesso:

- POSSONO ESSERE ELIMINATI CON LE URINE se presentano natura POLARE: caso tipico è la GALATTOSURIA, evidente nel lattante ma non manifesta dal punto di vista metabolico molto spesso.
- POSSONO DEPOSITARSI se SCARSAMENTE SOLUBILI: un tipico esempio è la gotta legata al deposito di ACIDO URICO NELLE ARTICOLAZIONI CHE DA LUOGO AD ARTRITI INFIAMMATORIE MOLTO DOLOROSE. Tali artriti si risolvono generalmente nell'arco di qualche giorno.
- ACCUMULO IN AMBIENTE LIPIDICO per sostanze LIPOSOLUBILI: un esempio è l'accumulo di BILIRUBINA NEI NUCLEI DELLA BASE; tale patologia è legata soprattutto ad una DEFICIENZA DI URIDIN DIFOSFO GLUCONATO GLUCURONIL TRANSFERASI fondamentale per la ELIMINAZIONE DELLA BILIRUBINA e nello specifico nella sua GLUCURONAZIONE². Alla nascita il bambino presenta sempre una FISIOLOGICA IMMATURITÀ DI QUESTO FATTORE che può essere più o meno marcata, nello specifico ricordiamo che:
 - spesso i bambini presentano una lieve iperbilirubinemia alla nascita che si manifesta con un colore maggiormente scuro della cute.
 - In casi più gravi la immaturità della barriera ematoencefalica lascia filtrare la bilirubina attraverso verso le strutture dell'encefalo e ne consente l'accumulo nei gangli della base dove può provocare seri danni. Nell'adulto, in virtù della integrità della barriera stessa, IL PROBLEMA NON SI PRESENTA.

La terapia prevede la degradazione della bilirubina in biliverdina tramite terapia radiante basata su ULTRAVIOLETTI.

- ACCUMULO NEL LUOGO I PRODUZIONE a causa della inadeguata degradazione generalmente, si tratta di malattie LISOSOMIALI o DA ACCUMULO o TESAURISMOSI LISOSOMIALI EREDITARIE.

Due patologie interessano in particolare l'accumulo di ioni a livello tissutale, si parla di:

- MALATTIA DI WILSON in riferimento all'accumulo di rame.
- EMOCROMATOSI in riferimento all'accumulo di ferro.

¹ tecnicamente in questo tipo di patologie l'approccio della terapia genica sarebbe possibile.

² normalmente la bilirubina non è solubile in ambiente polare: il legame a livello epatico di acido glucuronico al composto in questione ne consente la eliminazione tramite il sangue.

GALATTOSEMIA CONGENITA:

si tratta di una malattia dell'infanzia relativamente rara e caratterizzata dalla incapacità di degradare e metabolizzare il galattosio per mancanza della GALATTOSIO 1-P URIDIL TRANSFERASI, ENZIMA FONDAMENTALE A CONVERTIRE IL GALATTOSIO IN GLUCOSIO. La frequenza è piuttosto bassa, circa 1/600.000 pazienti.

POSSIBILI CONSEGUENZE:

le possibili conseguenze della mancata attività di questo enzima sono fondamentalmente:

1. si accumula il GALATTOSIO 1-P NEI TESSUTI: questo composto presenta una azione TOSSICA che si manifesta in particolare a livello GASTROENTERICO come:
 1. VOMITO.
 2. DIARREA.
 3. INAPPETENZA.Tali sintomi appaiono immediatamente con la prima poppata e la patologia risulta facilmente riscontrabile.
2. incremento della GALATTOSEMIA dopo l'assunzione di latte.
3. CALO DELLA LIBERAZIONE EPATICA DI GLUCOSIO, l'organismo presenta un metabolismo funzionante infatti e dopo la introduzione di lattosio assistiamo a:
 1. IPERGALATTOSEMIA che significa presenza di nutrienti nel plasma, ma nutrienti che non possono essere utilizzati.
 2. Inibizione della LIBERAZIONE DI GLUCOSIO A LIVELLO EPATICO.
 3. CRISI IPOGLICEMICA che può portare a CONVULSIONI.
4. ATTIVITÀ ALDOSO-REDUTTASICA nel CRISTALLINO che può portare alla CATARATTA: il galattosio nel cristallino, ad opera della ALDOSO REDUTTASI, enzima NADH dipendente, si trasforma in GALATTITOLO che precipita nel cristallino e provoca OPACIZZAZIONE dello stesso.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEI CARBIODRATI NELL'ADULTO:

patologia molto più frequente della precedente, interessa anche il 10% della popolazione. Molto spesso anche nell'adulto si manifestano intolleranze al lattosio legate generalmente dal punto di vista enzimatico alla mancanza di LATTASI enzima dell'orletto a spazzola degli enterociti che scinde il lattosio in:

- glucosio.
- galattosio.

E IMPEDISCE L'ASSORBIMENTO DEL DISACCARIDE. il mancato assorbimento di galattosio:

- provoca un incremento della pressione osmotica.
- Provoca la attivazione di processi di fermentazione legati alla attività della flora batterica intestinale.
- Provoca un calo del pH intestinale.

il calo del pH è il principale responsabile della sintomatologia in quanto da vita ad UNA ATTIVITÀ IRRITATIVA DELLA MUCOSA E ALL'INCREMENTO DELLA MOTILITÀ INTESTINALE che si manifesta come diarrea generalmente. L'effetto dipende, naturalmente, dalla quantità di latte assunto dal paziente.

TESAURISMOSI LISOSOMIALI:

si tratta di difetti della funzione di degradazione lisosomiale generalmente a trasmissione AUTOSOMICA RECESSIVA.

GLI ENZIMI LISOSOMIALI:

si tratta di IDROLASI ACIDE prodotte dal reticolo endoplasmico che vanno spesso

incontro a MODIFICAZIONI POST TRADUZIONALI fondamentali per il loro TRASPORTO e la loro ATTIVAZIONE. Generalmente tali molecole vengono associate al MANNOSIO SEI FOSFATO:

- il mannosio sei fosfato coniugato va ad associarsi ad un recettore sulle vescicole del golgi.
- si stacca una vescicola di trasporto contenente l'enzima associato alla membrana.
- l'enzima viene trasportato a livello del lisosoma.
- viene liberato e attivato nel lisosoma.

POSSIBILI CAUSE DI TESAURISMOSI LISOSOMIALI:

le cause che possono alterare la funzione lisosomiale sono diverse e numerose, nello specifico ricordiamo alcune categorie di disfunzioni:

- ENZIMI INATTIVI DAL PUNTO DI VISTA CATALITICO: l'enzima è presente ma non funziona, si tratta di evenienze, nel quadro della patologia, abbastanza frequenti.
- ALTERAZIONI NELLE MODIFICAZIONI POST TRADUZIONALI DEGLI ENZIMI: per esempio alterazioni dei meccanismi di CONIUGAZIONE CON IL MANNOSIO 6P la cui assenza impedisce la attivazione dell'enzima.
- MANCANZA DI ATTIVATORI ENZIMATICI che possono essere reattivi sia in relazione al substrato sia in relazione all'enzima.
- MANCANZA DI PROTEINE DI TRASPORTO CHE SCARICANO IL MATERIALE DIGERITO FUORI DAI LISOSOMI.

Le possibilità quindi, di fronte ad una patologia metabolica, possono essere molto diverse, la eventuale terapia genica potrebbe risultare difficoltosa proprio per questo motivo: è indispensabile individuare con precisione il gene difettivo e sostituirlo.

EFFETTI DELLE TESAURISMOSI LISOSOMIALI:

DAL PUNTO DI VISTA CELLULARE possiamo riconoscere:

- ACCUMULO DI PRODOTTI INDIGERITI O PARZIALMENTE DIGERITI NEI LISOSOMI.
- PRODUZIONE E ACCUMULO DI LISOSOMI che RISULTANO RIGONFI.
- INTERFERENZA NEI PROCESSI CELLULARI.

Il fenotipo può poi esser molto differente, nello specifico:

- l'accumulo di componenti indigerite può creare molti problemi rispetto al metabolismo dei GANGLIOSIDI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.
- Lo stimolo delle cellule macrofagiche atte allo smaltimento di molecole di scarto si manifesta come una EPATOSPLENOMEGALIA.

PRINCIPALI TESAURISMOSI LISOSOMIALI EREDITARIE:

le tesaurismosi possono essere classificate in diverse categorie:

- GLICOGENOSI legate ad accumulo di glicogeno nella cellula, riconosciamo:
 - MALATTIA DI POMPE caratterizzata da:
 - deficienza della 1-4 glucosidasi, enzima presente tra le diramazioni del glicogeno.
 - accumuli lisosomiali nel fegato, nel cuore e nei muscoli.
 - MALATTIA DI VON GIERKE: non si tratta propriamente di una tesaurismi lisosomiale in quanto il glicogeno si accumula al di fuori del lisosoma, viene in ogni caso generalmente classificata come tale; nello specifico ricordiamo che si tratta di:
 - deficienza della GLICOGENO FOSFORILASI.
 - Si manifesta con:
 - EPATOMEGALIA.

- **IPOGLICEMIA A DIGIUNO.**
Il glicogeno non viene degradato e di conseguenza non viene fornito glucosio a livello ematico.
- **SFINGOLIPIDOSI** relative agli sfingolipidi, si tratta di **GLICOLIPIDI** O **FOSFOLIPIDI**. Nello specifico riconosciamo:
 - **MALATTIA DI GAUCHER:**
 - deficienza di glucocerebrosidasi.
 - Accumulo macrofagico di lipidi che porta ad EPATOSPLENOMEGALIA.
 - **MALATTIA DI NIEMANN PICK:**
 - deficienza di sfingomielinasi.
 - Accumulo macrofagico di lipidi che porta ad EPATOSPLENOMEGALIA.
 - **MALATTIA DI TAY SACHS:**
 - deficienza della gangliosidasi.
 - si manifesta con ritardi mentali significativi legati alla mancata attività di tale enzima.
- **TESAURISMOSI DI TRIGLICERIDI** si ricorda in particolare la malattia di Wolfman, estremamente rara. In presenza di tali disfunzioni si assiste ad una steatosi epatica primitiva, non legata cioè a fattori secondari ma direttamente ad una incapacità di smaltire i lipidi in questione³.
- **MUCOLIPIDOSI**: difetti di smaltimento di LIPOPROTEINE per cui si possono registrare depositi a livello:
 - del SISTEMA NERVOSO CENTRALE.
 - del FEGATO.
- **MUCOPOLISACCAROSI** si tratta di alterazioni dello smaltimento di complessi GLICOPROTEICI. Un tipico esempio sono i GLICOSAMINOGLICANI, si parla di:
 - **MALATTIA DI HURLER:**
 - deficit della ialuronidasi.
 - accumulo nella matrice extracellulare di tali componenti, possono essere interessati cornea, sottocute, articolazioni e ossa.
 - **MALATTIA DI SANFILIPPO** dove le alterazioni interessano diversi enzimi ma la cui sintomatologia risulta riconducibile ad un quadro patologico comune associato a disfunzioni del SNC.

Nel complesso si assiste a:

- ritardo mentale.
 - idrocefalo comunicante.
 - mal di testa.
 - compressione del midollo spinale.
 - patologie oculari:
 - patologie della retina.
 - glaucoma.
- che possono eventualmente portare alla cecità.

a livello di NEUROIMAGING si riconosce la presenza di UN INGROSSAMENTO DELLE MENINGI legato ALL'ACCUMULO DI MUCOPOLISACCARIDI tale per cui l'encefalo risulta distaccato dalla superficie interna della calotta cranica.

3 da non confondere con le steatosi epatica secondaria: si tratta di patologie da accumulo legate spesso ad iperlipidemia familiare.

LA SENESCENZA:

Il passaggio dalla giovinezza all'età adulta è caratterizzato dalla SOSTITUZIONE DI STRUTTURE CELLULARI CON STRUTTURE CICATRIZIALI CONNETTIVALI.

I fattori che possono giustificare tale radicale cambiamento delle strutture del nostro corpo sono fondamentalmente due:

1. UNA VERA E PROPRIA LESIONE CELLULARE operata in maniera generalizzata da FATTORI DI PEROSSIDAZIONE, tra questi fattori di perossidazione ricordiamo sicuramente il fattore AGE o advanced glycosilation end products, ma anche molti altri: la stessa catena respiratoria con la sua attività PRODUCE RADICALI LIBERI DELL'OSSIGENO in particolare l'anione superossido. Ci difendono da questo tipo di insulti:
 1. antiossidanti vitaminici quali la vitamina E, la vitamina C e altre vitamine.
 2. il sistema del glutatione, fondamentale per ridurre, come accennato, il danno cellulare diretto che è estremamente pericoloso.
 3. Le xantine soprattutto derivate dal caffè.
 4. il sistema bilirubina-biliverdina.
 5. La catalasi.
 6. Le HSP che modificano le strutture proteiche facendo in modo che queste mantengano la loro conformazione normale.

Il danno cellulare si manifesta molto spesso con la produzione di LIPOFUXINE: si tratta di pigmenti giallastri derivati dalla perossidazione dei lipidi e osservabili in alcune cellule.

2. NORMALE RIDUZIONE DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE legata all'età, tale fattore risulta associato:
 1. al gene CLK o CLOCK che determina con la sua attivazione un rallentamento della moltiplicazione cellulare.
 2. un gene che codifica per una ELICASI: si tratta di un enzima che normalmente srotola il DNA favorendone la riparazione. Una alterazione di questo enzima si verifica nella SINDROME DI WERNER che si manifesta in un INVECCHIAMENTO PRECOCE.
 3. Nella ATASSIA TELENCECTASIA si riscontrano:
 1. ATASSIA cioè la mancanza di coordinazione dei movimenti.
 2. TELEANGECTASIA cioè la comparsa di angiomi cutanei e cerebrali.

Dal punto di vista molecolare in questa patologia abbiamo una disfunzione di ATM: si tratta di un gene SENSORE DEL DANNO GENOMICO che, nel momento in cui sia presente una alterazione del DNA, è in grado di riconoscerla e di stimolarne la riparazione.

4. TELOMERASI: si tratta di un enzima che FABBRICA I TELOMERI DEI CROMOSOMI, come noto la lunghezza del telomero condiziona in modo MOLTO STRETTO LA CAPACITÀ PROLIFERATIVA DELLA CELLULA.

LA TELOMERASI:

ad ogni ciclo di replicazione del DNA degli enzimi ad RNA e DNA DIPENDENTI producono dei PRIMERS in direzione 5' → 3' di RNA che vengono poi allungati da ENZIMI DNA DIPENDENTI che replicano il materiale in questione: alla estremità del cromosoma, chiaramente, una piccola parte del materiale genetico non può essere trascritta e viene semplicemente perduta. La parte terminale del cromosoma viene detta TELOMERO e di

fatto:

- ad ogni ciclo cellulare viene accorciata.
- Non codifica per alcuna proteina.
- È costituita di sequenze di guanina e timina principalmente.
- Ha la funzione fondamentale di:
 - impedire che diversi cromosomi si associno tra loro tramite le estremità.
 - Impedire che venga perso parte del genoma codificante.

LA TELOMERASI è un enzima CHE ALLUNGA I TELOMERI facendo in modo quindi che anche nel momento in cui la cellula si replichi in modo molto rapido, non vi sia perdita di materiale genetico. Nello specifico possiamo dire che la telomerasi risulta:

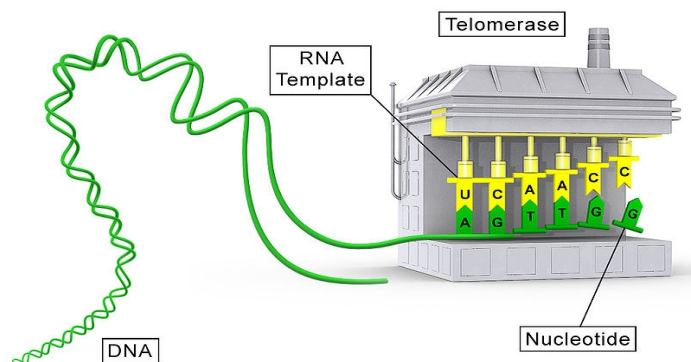
- particolarmente attiva nelle cellule EMBRIONALI.
- Molto attiva ma meno del caso precedente nelle cellule STAMINALI.
- Inattiva fondamentalmente nelle cellule ADULTE.

L'ALLUNGAMENTO DEL TELOMERO:

il processo procede in questo modo:

- una proteina associata a qualche migliaio di basi di RNA, nello specifico si tratta di una sequenza di AGGGTT si associa al primer terminale formato alla estremità del cromosoma.
- La TELOMERASI, che agisce come una trascrittasi inversa, TRASCRIVE IL MESSAGGIO IN FORMA DI RNA IN DNA allungando il cromosoma di qualche migliaio di basi.

In questo modo il cromosoma viene allungato e il telomero mantenuto. La TELOMERASI UMANA prende il nome di hTERT.



TELOMERI E PROLIFERAZIONE CELLULARE:

in condizioni normali ATM, la proteina che controlla i meccanismi di riparazione del DNA, una volta percepito un danno al genoma, attiva la proteina p53 CHE BLOCCA LA PROLIFERAZIONE CELLULARE: è sufficiente che un cromosoma presenti un TELOMERO MOLTO ACCORCIATO E QUESTO MECCANISMO DI BLOCCO SI ATTIVA E IMPEDISCE UNA ULTERIORE PROLIFERAZIONE. Nelle cellule tumorali, inoltre, si registra quasi sempre una riaccensione delle telomerasi.

LA p53:

il blocco della p53 è uno dei meccanismi di recente scoperta associati alla proliferazione cellulare incontrollata. Dal punto di vista sperimentale il blocco della p53 si può ottenere:

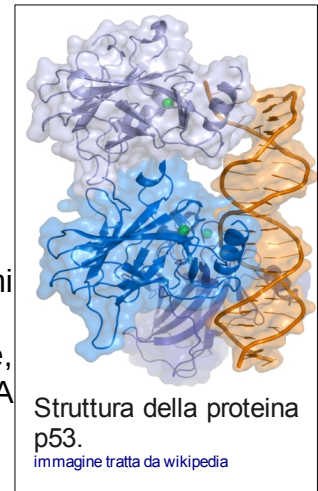
- in vitro tramite diversi composti.

- In vivo per l'azione di numerosi virus quali:
 - papillomavirus.
 - virus di epstein barr.
 - virus dell'epatite.
 - altri virus.

il blocco della p53 porta, quantomeno in vitro, a:

- formazione di cromosomi ALTERATI.
- alterazione della azione delle LIGASI che legano cromosomi differenti tra loro.

Si assiste quindi ad alterazioni considerevoli del genoma cellulare, MA NONOSTANTE QUESTO LA CELLULA CONTINUA A RIPRODURSI E MOLTIPLICARSI.

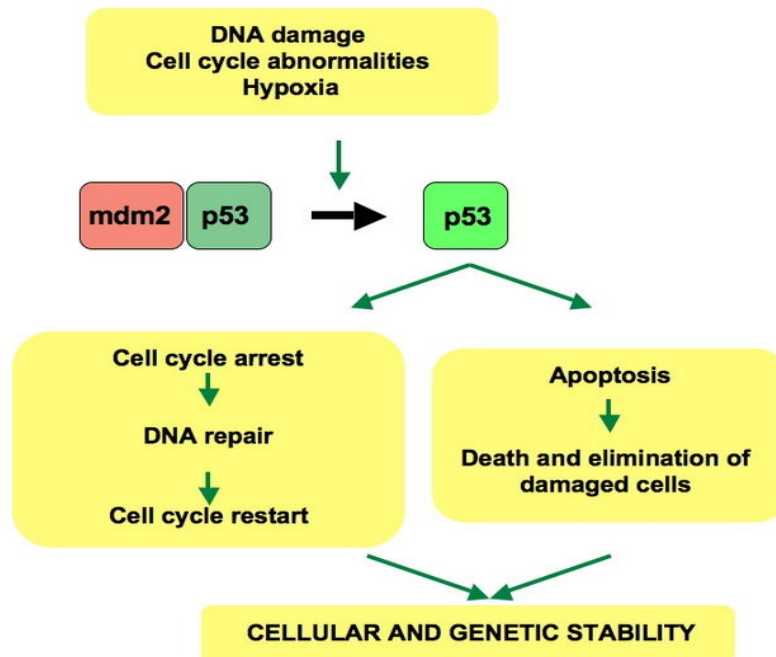


MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA REPLICAZIONE DA DANNO GENETICO:

in una cellula normale la replicazione del DNA innesca dei meccanismi di controllo fondamentali per impedire che la cellula si riproduca a partire da materiale genetico aberrante, nello specifico un danno del DNA innesca la attività della p53 che a sua volta si lega al DNA e provoca la attivazione di:

- p21 che inibisce la attivazione delle cicline e blocca il ciclo cellulare.
- GADD45 che ha la capacità di riparare attivamente il DNA.
- BAX che ha la capacità di stimolare la apoptosi cellulare.

In assenza di P53 questi processi non si attivano e LA PROLIFERAZIONE CELLULARE DIVIENE INCONTROLLATA.



LA DOMINANZA NEGATIVA:

La proteina p53 è UN TETRAMERO proteico prodotto dai due alleli caratterizzati da un fenomeno detto di DOMINANZA NEGATIVA: se anche solo una delle subunità risulta alterata, il prodotto di questo singolo gene mutato fa sì che LA MOLECOLA INTERA NON POSSA ASSEMBLARSI.

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO IDRICO SALINO

il corpo umano è composto per la gran parte di acqua: il 60% del peso corporeo di un individuo maschio di 70 chili circa è composto di tale elemento. La quantità relativa di acqua rispetto al peso corporeo dell'individuo varia sensibilmente in relazione all'età:

- nel bambino l'80% del peso corporeo è di acqua.
- nell'adulto il 60% del peso è composto di acqua.
- nell'anziano il 40% del peso corporeo è composto di acqua.

altri fattori che influiscono in modo significativo su questo fattore sono i seguenti:

- **COSTITUZIONE:** il tessuto adiposo si presenta scarsamente idratato di conseguenza la presenza di adipe indica un calo della percentuale di acqua presente nell'organismo.
- **SESSO** nello specifico:
 - **ESTROGENI E PROGESTERONE** sono responsabili della struttura fisica femminile maggiormente ricca di lipidi rispetto a quella maschile.
 - **MUSCOLI** meno presenti generalmente nella donna.complessivamente, a parità di condizioni, un individuo femmina presenta il 50% di acqua contro il 60% del maschio.

Nel complesso la distribuzione può essere schematizzata in questo modo:

BAMBINO	UOMO	DONNA	
80,00%	65,00%	55,00%	SOTTOPESO
70,00%	60,00%	50,00%	NORMOPESO
85,00%	55,00%	45,00%	SOVRAPPESO

COMPARTIMENTI IDRICI E LORO VALUTAZIONE:

l'acqua presente nel nostro corpo si trova distribuita in due compartimenti principali:

- **INTRACELLULARE** comprende tutte le cellule del nostro organismo, comprese quelle del sangue. Ammonta al 36% dell'acqua totale.
- **EXTRACELLULARE** che comprende:
 - compartimento vascolare che comprende principalmente il plasma.
 - compartimento interstiziale, separato dal plasma dal solo endotelio ed in comunicazione con il plasma. Comprende:
 - il liquido interstiziale.
 - la linfa.È in stretta comunicazione con il PLASMA ed entra con esso in equilibrio in circa 10 minuti.
 - acqua transcellulare: acqua presente nelle cavità preformate, per esempio nelle cavità pleuriche ma non solo. Si tratta di un'acqua a lento scambio con il plasma, il suo flusso verso il compartimento vascolare è ostacolato infatti da:
 - l'epitelio che delimita la cavità.
 - l'endotelio che delimita la struttura del vaso.
 - acqua sequestrata che si colloca per esempio nel connettivo o nel tessuto osseo, anche questo compartimento presenta una velocità di scambio molto ridotta con il plasma.

Ammonta al 24% dell'acqua totale.

VOLUME DEI DIVERSI COMPARTIMENTI e LORO VALUTAZIONE:

la valutazione del volume dei compartimenti vascolari può essere eseguita tramite la **TECNICA DELLA DILUIZIONE** per cui si sceglie un indicatore, che deve presentare della

caratteristiche adatte, in una certa quantità nota Q , tale sostanza viene distribuita uniformemente nel volume che si intende determinare che verrà, sulla base della diluizione di Q , valutato. Nello specifico possiamo dire che IL VOLUME CERCATO È DETERMINATO DAL RAPPORTO TRA LA QUANTITÀ Q E LA SUA CONCENTRAZIONE C :

$$V = \frac{Q}{C}$$

La misurazione di C deve essere eseguita naturalmente nel momento in cui l'indicatore si sia distribuito in modo uniforme valutando, quando noto, quanto di questo indicatore possa essere andato perduto. Un buon indicatore deve:

- distribuirsi rapidamente nel volume che si intende valutare.
- permanere nel comparto sotto esame.
- non deve essere ESCRETO o METABOLIZZATO.
- non deve essere tossico.
- deve essere facile da misurare.

la misurazione viene eseguita generalmente con prelievo di plasma.

È importante sottolineare il fatto che, per le loro caratteristiche, ALCUNI COMPARTIMENTI NON POSSONO ESSERE MISURATI, MA SOLO CALCOLATI a partire da altri misurati in precedenza.

VALUTAZIONE DEL VOLUME TOTALE:

si cerca un indicatore che oltrepassi la barriera endoteliale e quella cellulare, si utilizzano quindi:

- acqua marcata con duterio (acqua pesante).
- Acqua marcata con trizio (acqua triziata).
- Antipirina.

la distribuzione avviene generalmente in due ore, eseguendo un prelievo dopo questo periodo di tempo, è possibile calcolare il VOLUME TOTALE

VALUTAZIONE DEL VOLUME EXTRACELLULARE:

si utilizza un indicatore che non oltrepassa la membrana plasmatica, si utilizzano generalmente ioni radioattivi come:

- cloruro.
- sodio.
- bromuro.
- Tiocianato, meno pratico nello specifico in quanto esce dal compartimento in fase di misurazione.

VALUTAZIONE DEL VOLUME INTRACELLULARE:

non è misurabile direttamente ma risulta facilmente calcolabile come la differenza tra il volume totale e quello extracellulare.

VALUTAZIONE DEL VOLUME PLASMATICO:

si possono utilizzare come indicatori:

- albumina con iodio marcato.
- colorante come il blu Evans che si lega alle proteine plasmatiche e non penetra nelle cellule. Il blu Evans nello specifico:
 - presenta una rapidità di distribuzione significativa, in circa 10 minuti si è completamente distribuito.
 - Lascia il circolo con una percentuale valutata al 5% all'ora, risulta quindi facilmente dosabile e valutabile.

Il volume del plasma risulta quindi facilmente dosabile.

VALUTAZIONE DEL VOLUME INTERSTIZIALE:

il volume interstiziale non è valutabile direttamente, ma risulta facilmente misurabile come la differenza tra il volume interstiziale e plasmatico (facilmente valutabile) e quello plasmatico. Nello specifico indicatori utili nella valutazione della somma dei volumi plasmatico e interstiziale sono:

- inulina.
- mannitolo.
- tiosolfato.

questi composti in una decina di minuti raggiungono l'equilibrio tra il compartimento plasmatico e quello interstiziale oltrepassando la barriera endoteliale.

SOLUTI PRESENTI NEI DIVERSI COMPARTIMENTI:

nei liquidi sono presenti ovviamente degli elettroliti, fondamentali per esempio per il controllo della pressione OSMOTICA; dalla analisi dei diversi compartimenti, anche se il numero di cariche positive e negative è sempre uguale, emerge una diversa distribuzione degli ioni. Queste differenze sono legate fundamentalmente a due fattori:

- la diversa permeabilità delle membrane ai diversi ioni.
- La attività delle pompe ioniche ad ATP.

In linea generale possiamo dire che LE DUE COMPONENTI INTERSTIZIALE E PLASMATICA SONO SIMILI TRA LORO:

- lo ione sodio è sicuramente il più rappresentato.
- accompagnato sempre da cloro e fosfato.

la differenza fondamentale dal punto di vista ionico è giocata dalla PRESENZA DI PROTEINE NEI DUE COMPARTIMENTI CHE NON POSSONO, per la presenza della barriera endoteliale, PORTARSI ALL'EQUILIBRIO.

LE DUE COMPONENTI INTERSTIZIALE E CELLULARE SONO MOLTO DIFFERENTI TRA LORO:

- nella cellula:
 - il catione più significativo è il potassio.
 - l'anione più significativo è il fosfato.
- nello spazio extracellulare
 - il sodio è il catione più significativo.
 - il cloro è l'anione maggiormente rappresentato.

LE DIFFERENZE SONO QUINDI NOTEVOLI dal punto di vista delle concentrazioni.

DINAMICA DEI LIQUIDI CORPOREI:

il corpo umano quotidianamente perde circa due litri-due litri e mezzo di acqua OBBLIGATORIAMENTE, questa viene persa normalmente:

- tramite le urine che possono variare in volume tra 1L e 1,5L. Tramite le urine eliminiamo circa il 60% dell'acqua che perdiamo in un giorno.
- tramite le feci, generalmente poco idratate, fanno eccezioni casi patologici. Normalmente si perdono circa 250ml di acqua.
- attraverso la traspiranza insensibilis, la traspirazione cutanea.
- attraverso la respirazione: senza attività fisica si arriva a perdere anche mezzo litro di acqua al giorno.
- attraverso la sudorazione, il valore maggiormente variabile ma che può arrivare fino a 2 litri in casi estremi.

Per il corretto funzionamento delle strutture corporee risulta quindi fondamentale reintegrare le riserve idriche perdute, nello specifico le fonti principali sono:

- bevande tramite cui assumiamo 750ml circa di acqua al giorno.

- cibi più o meno ricchi di acqua tramite cui assumiamo 250ml di acqua al giorno.
- metabolismo: il metabolismo produce acqua, fino a 250ml al giorno.

IL MICROCIRCOLO:

normalmente una cellula elimina componenti invecchiate e importa componenti nuove per poter funzionare correttamente, questo avviene proprio grazie alla attività del MICROCIRCOLO. Dal punto di vista strutturale il microcircolo si caratterizza per la presenza di:

- dei capillari vascolari ematici caratterizzati da:
 - una estremità arteriosa.
 - una estremità venosa.
- Dei capillari vascolari linfatici a fondo cieco.
- Delle cellule.
- Liquido intestiziale.

LE PRESSIONI COINVOLTE NELLA ATTIVITÀ DEL MICROCIRCOLO:

le pressioni coinvolte nella attività del microcircolo sono fondamentalmente:

- **PRESSIONE IDROSTATICA CAPILLARE:** Il sangue arriva generalmente, almeno a livello cutaneo, sul versante arterioso con una pressione di 32mmHg; tale pressione va calando nel corso del capillare fino a raggiungere i 10mmHg del versante venoso. Tende a portare soluti e solventi al di fuori del vaso.
- **PRESSIONE INTERSTIZIALE LINFATICA:** i capillari linfatici tendono a **RIASSORBIRE I LIQUIDI PRESENTI NELL'INTERSTIZIO** generando una **PRESSIONE NEGATIVA**, tale pressione negativa tende a favorire l'uscita del liquido dal vaso sanguigno.
- **PRESSIONE COLLOIDO OSMOTICA DEL SANGUE:** a livello ematico sono presenti delle proteine la cui concentrazione non varia nel corso del capillare, quantomeno non in modo sensibile, e che presentano una **VALUTABILE IN CIRCA 25mmHg**. Tale pressione stimola l'ingresso di liquido nel capillare.
- **PRESSIONE ONCOTICA INTERSTIZIALE:** pressione oncotica associata alla produzione di proteine da parte delle cellule presenti nell'interstizio. Tende a portare liquido verso il capillare.

VARIAZIONE DELLE PRESSIONI NEL CORSO DEL MICROCIRCOLO:

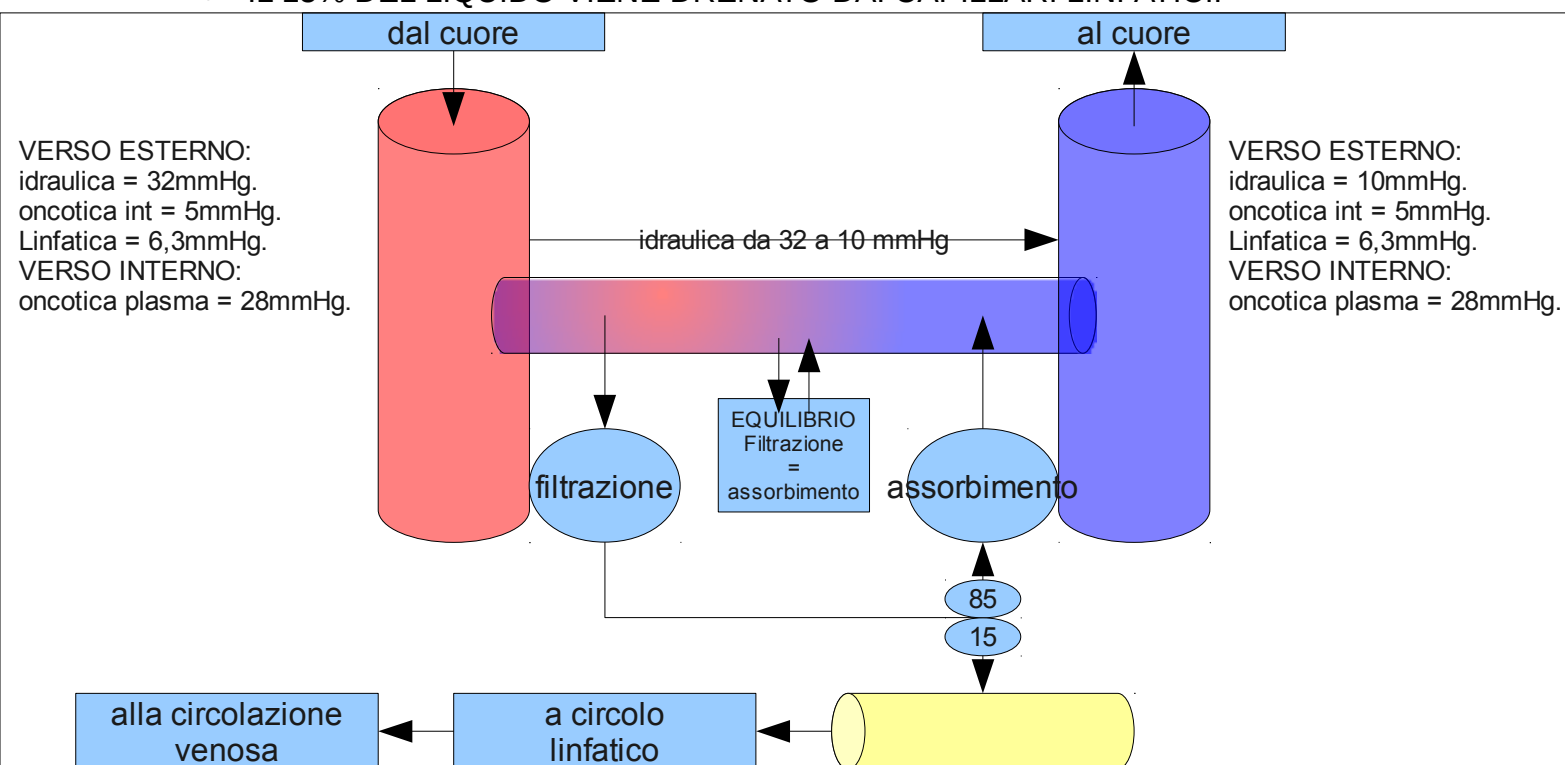
l'unica delle quattro pressioni coinvolte nella attività del microcircolo a variare sensibilmente è quella IDROSTATICA:

- **INIZIALMENTE** l'azione della pressione idrostatica capillare, nettamente superiore a quella tissutale, tende a spingere il liquido fuori dal capillare.

- AL PUNTO DI EQUILIBRIO nel momento in cui la pressione colloidale osmotica e idrostatica si equivalgono, si ha una situazione di equilibrio per cui non vi è un flusso netto di materiale.
- AL TERMINE DEL VASO la pressione colloidale osmotica supera quella idrostatica stimolando l'ingresso di liquido nel vaso.

in condizioni normali possiamo dire che:

- L'85% DEL LIQUIDO VIENE RIASSORBITO a livello CAPILLARE EMATICO.
- IL 15% DEL LIQUIDO VIENE DRENATO DAI CAPILLARI LINFATICI.



I CAPILLARI LINFATICI E IL LORO RUOLO:

si tratta di tubicini a fondo cieco presenti nell'interstizio e delimitati da cellule endoteliali; dal punto di vista strutturale ricordiamo che:

- le cellule interstiziali sono in questo caso giustapposte, non poste in continuità tra loro: su tali cellule sono presenti dei microfilamenti ancorati alle molecole dello spazio interstiziale che, tendendosi, allargano la maglia cellulare favorendo l'afflusso di liquido.
- all'interno del tubo sono presenti delle valvole essenziali ad impedire il reflusso di liquido vista la assenza di meccanismi pressori significativi di spinta
- i vasi linfatici si muovono ritmicamente favoriti dalla attività muscolare.

Il liquido interstiziale in eccesso, circa il 15%, in equilibrio con il liquido intracellulare, viene drenato dai vasi linfatici stessi: IL LIEVE INCREMENTO DELLO SPAZIO INTERSTIZIALE LEGATO ALL'ACCUMULO DI LIQUIDO, PORTA AD UNO STIRAMENTO DEL VASO TRAMITE I MICROFILAMENTI DI ANCORAGGIO e lo STIRAMENTO PORTA ALLA APERTURA DELLA TRAMA CELLULARE CHE FA PASSARE IL LIQUIDO:

- il liquido si porta a livello del vaso.
- grazie alla attività ritmica risale.
- le valvole lo trattengono.
- arriva al dotto toracico.
- dal dotto toracico si porta a livello della giunzione giugulosucclavia di sinistra.

La gran parte della linfa viene drenata tramite il dotto toracico, parte della stessa fa capo invece al dotto linfatico di destra che si getta nella giunzione giugulosucclavia di destra.

LA PRESSIONE ARTERIOSA DEL VASO:

la pressione idrostatica del vaso è molto differente a seconda del diverso microcircolo preso in considerazione, nello specifico ricordiamo che:

- a livello del GLOMERULO RENALE la pressione idrostatica è sempre superiore alla pressione colloidale osmotica: questo è fondamentale per la funzione di FILTRAZIONE di questo microcircolo.
- a livello INTESTINALE, dove sono necessari al contrario fenomeni di assorbimento, la pressione idrostatica è SEMPRE INFERIORE a quella osmotica.
- a livello POLMONARE la pressione idrostatica capillare polmonare risulta bassa, 8mmHg di media, onde proteggere gli alveoli dal rischio di EDEMA.

PARAMETRI BASE DELL'EQUILIBRIO ELETTROLITICO E LORO CONTROLLO:

i due parametri fondamentali per il controllo dell'equilibrio elettrolitico sono:

- osmolarità.
- volemia.

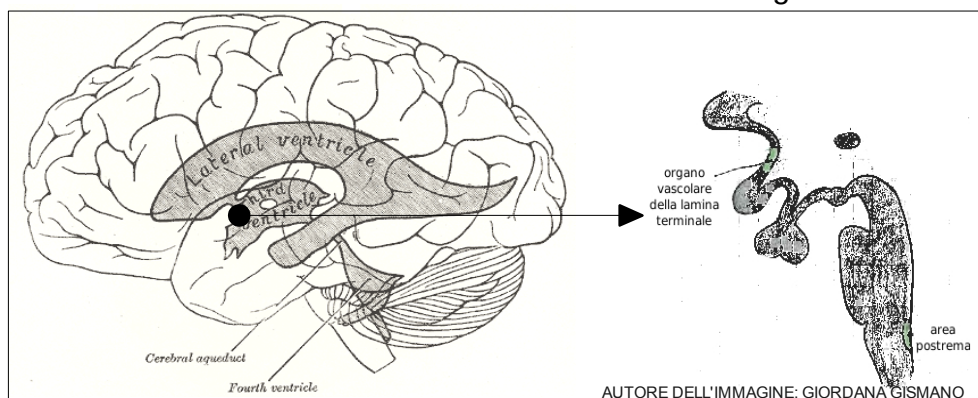
questi due fattori risultano facilmente perturbabili e l'organismo presenta numerosi meccanismi utili al controllo e ripristino dell'equilibrio eventualmente perduto. L'ambiente maggiormente esposto a perturbazioni dell'equilibrio è sicuramente IL PLASMA.

CONTROLLO DELL'OSMOLARITÀ:

l'osmolarità nell'ambiente extracellulare è determinata fundamentalmente DALLE CONCENTRAZIONI DI IONE SODIO, la natriemia sarà quindi il punto cardine dei meccanismi di controllo in questione.

L'ORGANO VASCOLARE DELLA LAMINA TERMINALE:

NELLA REGIONE VENTRALE (o rostrale) DEL TERZO VENTRICOLO, detta lamina terminale, TROVIAMO L'ORGANO VASCOLARE DELLA LAMINA TERMINALE: si tratta di un gomito vascolare dove si assiste al contatto diretto tra sangue e cellule nervose.



In quest'organo sono presenti delle PICCOLE CELLULE dette OSMORECETTORI direttamente sensibili alla osmolarità del plasma in virtù della ASSENZA DELLA BARRIERA EMETOENCEFALICA:

- un incremento della osmolarità porta ad un calo del volume del liquido intracellulare dei recettori; la loro sensibilità è molto elevata: anche una variazione dell'1% della normale osmolarità ematica porta alla loro attivazione.
- tramite il nucleo preottico mediano inviano uno stimolo:
 - ALL'AREA DELLA SETE dell'IPOTALAMO LATERALE.
 - AI NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE: questi due nuclei,

stimolati, stimolano la produzione di ADH.

L'ORMONE ANTIDIURETICO:

viene prodotto dai nuclei SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE, nello specifico:

- per il 90% dal nucleo SOPRAOTTICO.
- Per il 10% dal nucleo PARAVENTRICOLARE.

Per trasporto assonico anterogrado a partire dal neurone fino alla ipofisi posteriore¹.

L'ormone antidiuretico è sempre presente nel sangue in concentrazioni di 2pg/ml, ma incrementa a seguito di stimoli di varia natura:

- VARIAZIONI DI OSMOLARITÀ cui è molto sensibile.
- VARIAZIONI DI VOLUME che devono essere veramente molto consistenti per generare tale attivazione.
- CONDIZIONI EMOTIVE DI ANSIA E PAURA probabilmente mediate dalla adrenalina.
- ALCUNI ANALGESICI possono FAVORIRE IL RILASCIO DI ORMONE ANTIDIURETICO.
- il rilascio viene normalmente INIBITO DA:
 - ALCOHOL che agisce:
 - a livello del nucleo sopraottico e paraventricolare.
 - Incrementando la vasodilatazione.
 - FREDDO.

L'ORMONE ANTIDIURETICO presenta due principali recettori:

- V1 localizzato su muscolatura liscia dei vasi capace di provocare vasocostrizione:
 - in dosi farmacologiche o patologiche fondamentalmente in tutto il corpo.
 - In dosi fisiologiche unicamente a livello delle arteriole afferente efferente e dei vasa recta.
- V2 localizzato a livello del tubulo renale distale e del tubulo collettore, si tratta di un recettore a sette segmenti transmembrana che, una volta attivato:
 - attiva la adenilato ciclasi.
 - aumenta le concentrazioni di cAMP provocando la fosforilazione di proteine.
 - Porta alla SINTESI ed ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE.

LE ACQUAPORINE A2 hanno la funzione fondamentale di INCREMENTARE LA PERMEABILITÀ DELLA PARETE VASALE ALL'ACQUA il cui flusso è favorito dalla iperosmolarità della midollare renale.

PATOLOGIE LEGATE ALL'ORMONE ANTIDIURETICO:

si distinguono in:

- diabete insipido.
- Sindrome da inappropriata sintesi di ormone antidiuretico.

DIABETE INSIPIDO:

con il termine diabete insipido si indica una patologia caratterizzata da:

- poliuria, perdita molto abbondante di urine.
- Polidipsia, sete.

Il nome della patologia si deve alla estrema somiglianza della sintomatologia rispetto al diabete mellito dal quale differisce per il contenuto di glucosio delle urine.

DAL PUNTO DI VISTA EZIOLOGICO RICONOSCIAMO:

- DIABETE INSIPIDO NEUROGENO legato a problemi a carico del nucleo sopraottico o del nucleo paraventricolare: il calo della sintesi di ormone antidiuretico

¹ Il trasporto avviene grazie alla associazione dell'ormone con la NEUROFISINA che ne consente la adesione alle diene, trasportatori fondamentali. La secrezione a livello dell'assone avviene grazie alla presenza di un GAP di pH.

porta a poliuria e polidipsia.

- **DIABETE INSIPIDO NEFROGENO** legato alla **MANCATA AZIONE LOCALE DELL'ORMONE ANTIDIURETICO**. La disfunzione può essere associata a:

- alterazione del recettore.
- Alterazione della funzione delle acquaporine.

Il diabete nefrogeno può essere presente in senso congenito o in senso acquisito.

- **SITUAZIONI CONGENITE:**

- mutazione del gene del recettore, si tratta di una patologia legata al cromosoma X.
- mutazione del gene dell'aquaporina due, si tratta di una patologia AUTOSOMICA DOMINANTE.

- **SITUAZIONI ACQUISITE:**

- patologie renali.
- uso di farmaci che contengono LITIO.

SINDROME DA INAPPROPRIATA SINTESI DI ORMONE ANTIDIURETICO O SISADH:

si tratta generalmente di patologie di natura TUMORALE associate alla iperattivazione delle cellule produttrici di ADH.

CONTROLLO DELLA VOLEMIA:

a livello dei grossi vasi e delle cavità cardiache sono presenti dei **VOLORECETTORI** che risentono dello **STATO DI RIEMPIMENTO DELLE STRUTTURE VASALI**: si tratta di **RECETTORI DA STIRAMENTO** fondamentali per il controllo della volemia.

DIMINUZIONE DELLA VOLEMIA:

la diminuzione della volemia viene segnalata a livello del centro vasomotore come **UN RALLENTAMENTO DELLA FREQUENZA DI SCARICA DEI RECETTORI**; il centro vasomotore bulbare risponde **ATTIVANDO IMMEDIATAMENTE IL SIMPATICO** e portando a:

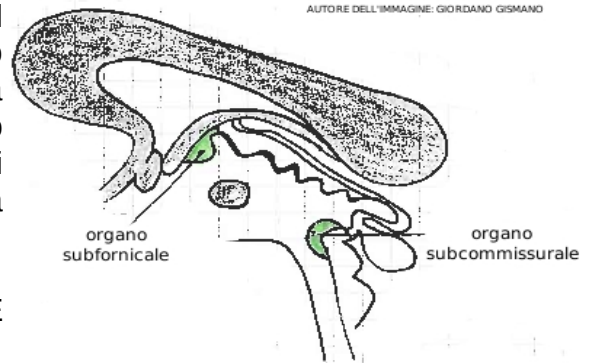
- **vasocostrizione periferica IN PARTICOLARE RENALE:**
 - le cellule juxtaglomerulari presenti a livello delle arteriole afferente e efferente **PERCEPISCONO L'INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CONTRATTILE**, si tratta infatti di miociti modificati.
 - viene **RILASCIATA RENINA**:
 - la renina è un enzima proteolitico che agisce su una proteina presente nel plasma e prodotta dal fegato, l'angiotensinogeno, staccando un decapeptide e formando la **ANGIOTENSINA 1**.
 - L'**ANGIOTENSINA 1** diviene substrato di ACE, prodotto ubiquitario dei diversi endoteli del nostro organismo ma particolarmente presente a livello polmonare, che **STACCA UN OTTAPEPTIDE FORMANDO LA ANGIOTENSINA 2**.
 - sulla **ANGIOTENSINA 2** agisce la **AMMINOPEPTIDASI S** formando **ANGIOTENSINA 3** che viene poi degradata da angiotensinasi specifiche in piccoli peptidi.
- **LA ANGIOTENSINA 2**, prima di essere degradata, agisce sui suoi recettori.

L'ANGIOTENSINA 2:

si tratta di un fattore fondamentale per il controllo del calo della volemia, nello specifico tale fattore presenta diversi recettori:

- recettori a livello della muscolatura vasale la cui funzione è **VASOCOSTRITTIVA**.
- recettori a livello del centro vasomotore con attività **STIMOLANTE IL SIMPATICO**.

- recettori a livello dell'ORGANO SUBFORNICALE: si tratta di un piccolo organo posto tra i forami interventricolari e sotto il fornice, privo, analogamente all'organo vascolare della stria terminale, di barriera ematoencefalica. Questo piccolo organo risulta sensibile ad aumenti di ANGIOTENSINA 2, a seguito della attivazione questo organo stimola:



- AREA DELLA SETE.
- NUCLEO SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE.

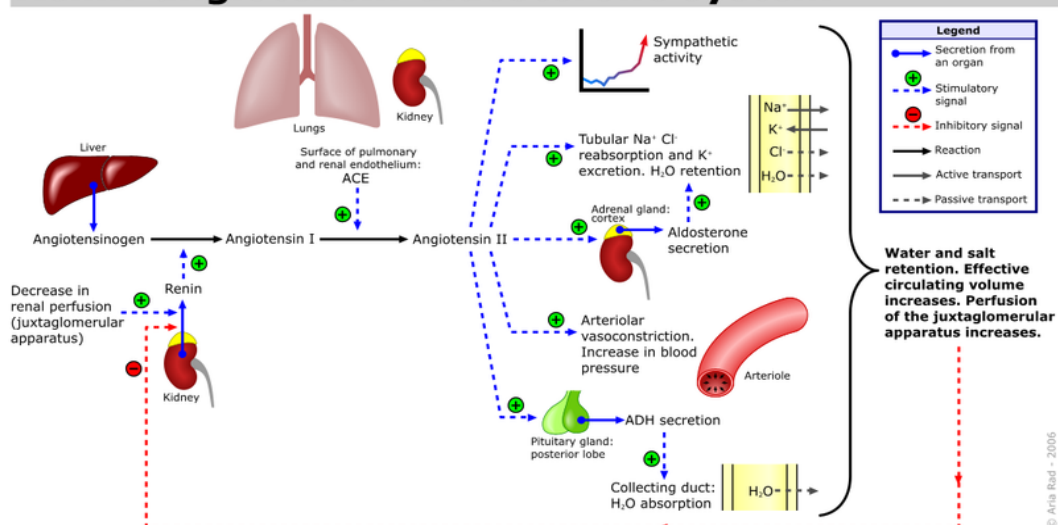
stimolando quindi il riassorbimento di acqua e l'assunzione di liquidi.

- Recettori a livello della CORTICALE SURRENALE dove stimola la FORMAZIONE DI ALDOSTERONE: l'aldosterone favorisce il riassorbimento del sodio a livello del tubulo prossimale.
- Recettori a livello del TUBULO PROSSIMALE: l'attivazione di questi recettori favorisce l'incremento del riassorbimento del sodio a livello del TUBULO.
- AGISCE A LIVELLO DELLE ARTERIOLE AFFERENTE ED EFFERENTE:
 - agisce a livello DELLA ARTERIOLA EFFERENTE determinando VASOCOSTRIZIONE.
 - è ININFLUENTE SULLA ARTERIOLA AFFERENTE che risponde alla stimolazione producendo prostaciline che stimolano la dilatazione controbilanciando.

Nel complesso l'effetto è quello di favorire il riassorbimento tubulare, infatti:

- incrementa la secrezione di soluti a livello del glomerulo.
- incrementa la osmolarità del sangue in uscita dal glomerulo e diretto ai capillari peritubulari.
- Incrementa il riassorbimento di liquido dalla midollare in virtù dell'enorme gradiente osmotico in entrata.

Renin-angiotensin-aldosterone system



L'ALDOSTERONE:

l'aldosterone, prodotto dalle cellule glomerulari della ghiandola surrenale, risulta stimolato da diversi fattori, nello specifico:

- incremento di potassio nel sangue o ipercaliemia.
- calo del VCE tramite la attività della ANGIOTENSINA.

L'AZIONE LENTA:

l'aldosterone si lega ad un recettore intracellulare citoplasmatico e in associazione con esso passa nel nucleo dove INFLUISCE IN MODO DIRETTO SULLA PRODUZIONE PROTEICA, nello specifico stimola la produzione di proteine ESSENZIALI AD:

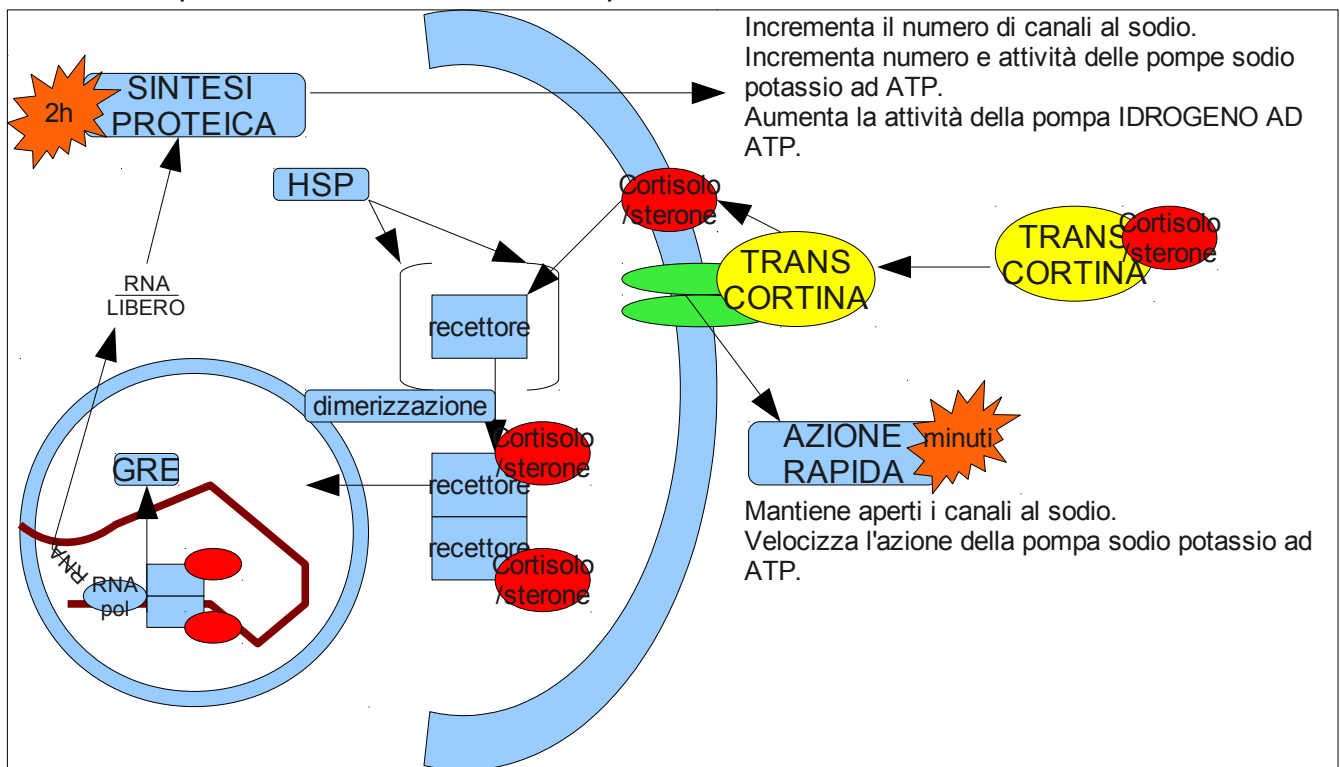
- INCREMENTARE IL NUMERO DI CANALI PER IL SODIO.
- AUMENTARE IL NUMERO E LA ATTIVITÀ DELLE POMPE SODIO POTASSIO AD ATP che presenta una posizione basolaterale nella cellula.
- AUMENTARE LA ATTIVITÀ DELLA POMPA IDROGENO ATPasi PRESENTE SULLE CELLULE INTERCALATE ALFA DEL TUBULO DISTALE e del TUBULO COLLETTORE.

L'AZIONE RAPIDA:

La necessità di attivare la produzione di proteine a livello cellulare richiede un certo tempo, l'aldosterone agisce nell'arco quindi di 1 ora o un'ora e mezza, l'aldosterone tuttavia presenta una azione RAPIDA innescata dalla attivazione DIRETTA di UN RECETTORE DI MEMBRANA. Nello specifico l'azione è quella di:

- mantenere aperti i canali al sodio.
- velocizzare la azione della pompa sodio potassio ad ATP.

L'attività rapida si estrinseca nell'arco di qualche minuto.



AUMENTO DELLA VOLEMIA:

rispetto al caso precedente l'effetto risulta OPPOSTO e si estrinseca in un incremento della frequenza di scarica dei meccanorecettori; nello specifico possiamo dire che assistiamo:

- a livello DEL CENTRO VASOMOTORE:
 - INIBIZIONE DEL SIMPATICO.

- ATTIVAZIONE DEL VAGO.
- a livello RENALE:
 - aumento DEL FLUSSO E QUINDI DELLA ESCREZIONE DI LIQUIDI.
 - DIMINUZIONE DELLA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS.
- A livello CARDIACO alla liberazione di ANP.

L'ANP

di fatto esiste un solo fattore attivo CONTRO L'INCREMENTO DELLA VOLEMIA, si parla di L'ORMONE NATRIURETICO SENOATRIALE O ANP O PAN, sintetizzato principalmente dalle cellule muscolari dell'atrio destro.

nello specifico questo ormone:

- aumenta il flusso dilatando l'arteriola AFFERENTE incrementando quindi la perdita di:
 - acqua.
 - sodio.
- INIBISCE DIRETTAMENTE LA SINTESI DI ALDOSTERONE.
- STIMOLA LA PRODUZIONE A LIVELLO DELLA ARTERIOLA AFFERENTE DI:
 - DOPAMINA RENALE.
 - PROSTAGLANDINA E2.

Fattori di vasodilatazione renale essenziali ad incrementare la perdita di liquido.

- STIMOLA LA PRODUZIONE A LIVELLO DELLA ARTERIOLA EFFERENTE DI PROSTAGLANDINA F, a potere VASOCOSTRITTIVO incrementando la resistenza in uscita dal glomerulo e quindi la filtrazione.
- STIMOLA IL LAVAGGIO DELLA MIDOLLARE e di conseguenza INIBISCE IL RIASSORBIMENTO TUBULARE DI LIQUIDO al contrario della angiotensina.

L'azione complessiva è quella di incrementare DIURESI E NATRIURESI.

ALTERAZIONI DEI MECCANISMI DI CONTROLLO DI OSMOLARITÀ E VOLEMIA:

non sempre i meccanismi di controllo sono efficaci nel contrastare quelle che possono essere alterazioni tanto marcate di osmolarità e volemia da non poter essere bilanciate. Le alterazioni del rapporto ambiente organismo possono essere classificate in due categorie:

- alterazioni nel rapporto organismo ambiente: consistono nel perdere o aggiungere quantità d'acqua tali, accompagnate spesso da sali, da non poter essere compensate e riportate alla normalità. TALI ALTERAZIONI SI DEFINISCONO:
 - DISIDRATAZIONI in caso di perdita di acqua o sali.
 - IPERIDRATAZIONI in caso di eccessiva assunzione o mancato smaltimento di acqua o sali.
- ALTERAZIONE DI UNA O PIÙ FORZE che OPERANO NEL MANTENERE UNA CORRETTA DISTRIBUZIONE DELL'ACQUA NEI DIVERSI COMPARTIMENTI: le alterazioni volumetriche degli scompartimenti si estrinsecano generalmente nell'EDEMA.

MODIFICAZIONI DELL'EQUILIBRIO SOGGETTO AMBIENTE:

DISIDRATAZIONE:

si tratta della perdita patologica di acqua che può essere o meno accompagnata da perdita di SALI, la disidratazione può interessare tutti i compartimenti o più specificamente l'ambiente extracellulare. Le disidratazioni possono essere distinte in:

- IPOTONICHE: si ha nel momento in cui oltre a perdere acqua si ha una consistente perdita di sali TANTO CONSISTENTE che si parla di NATRIUM LOSS.

EFFETTO CELLULARE:

- La perdita di sodio lascia l'ambiente extracellulare **IPOTONICO** rispetto a quello intracellulare.
- l'acqua entra per **GRADIENTE OSMOLARE** nella **CELLULA PROVOCANDONE UNA IPERIDRATAZIONE**.

POSSIBILI CAUSE:

una condizione di questo tipo di verifica per variazioni anatomofunzionali del rene come:

- necrosi tubulare acuta con danno tubulare consistente cui consegue una forte perdita di acqua accompagnata da molto sodio.
- Ipoaldosteronismo causato per esempio dal morbo di **ADDISON²** per cui cala il riassorbimento di sodio.
- ustioni estese con perdita di plasma considerevole.
- il diabete mellito: nel diabete mellito di primo tipo, giovanile, insulinodipendente
 - vengono prodotti i **CORPI CHETONICI**: acido acetacetico, acetone e acido beta idrossi butirrico.
 - questi acidi **VENGONO ELIMINATI COME SALI DI SODIO** provocando un **DECREMENTO DI SODIO** generando una disidratazione di tipo ipotonico.

la sudorazione profusa solo in casi estremi e seguita ad assunzione di acqua sola, potrebbe provocare questo tipo di situazione³.

EFFETTO EMATICO:

- **EMOCONCENTRAZIONE**.
- **AUMENTO DELL'EMATOCRITO** a causa del rigonfiamento del globulo rosso.
- **IPONATRIEMIA** legata alla perdita di sodio.

In questo caso non c'è sensazione di sete: anche gli **OSMORECETTORI** infatti, risulta **IDRATATI**. Come disidratazione tale disfunzione interessa unicamente l'ambiente extracellulare.

- **IPERTONICHE**: disidratazioni che provocano una perdita di **ACQUA ACCOMPAGNATA PERDITA RIDOTTA DI SODIO**, si parla di **WATER LOSS**.

EFFETTO CELLULARE:

- L'ambiente extracellulare **DIVIENE IPERTONICO**.
- L'acqua esce dalle cellule **PORTANDO AL RAGGRINZIMENTO** della cellula stessa. Se le perdite sono:
 - di piccola entità la perdita di liquido cellulare può esser sufficiente a bilanciare la disidratazione e si assiste a sofferenza cellulare.
 - Di grossa entità la perdita di acqua cellulare non è sufficiente a garantire il reintegro.

Le cellule che prime soffrono della disidratazione cellulare sono le cellule nervose.

POSSIBILI CAUSE:

Le cause di una disidratazione ipertonica possono essere:

- **MANCATO REINTEGRO DELLE CORRETTE DOSI DI LIQUIDI** soprattutto per soggetti che necessitano di assistenza come **NEONATI E ANZIANI⁴**.
- **INCREMENTO DEL FABBISOGNO DI LIQUIDO**, un esempio caratteristico è

² Si tratta di una insufficienza corticosurrenalica cronica per cui si ha la perdita della funzione corticale surrenale.

³ Sappiamo che generalmente l'attività delle ghiandole sudoripare è sensibile, tramite aldosterone e angiotensina e ADH, alla osmolarità del plasma.

⁴ una delle prime preoccupazioni nel neonato che perde de VCE per esempio vomitando, è la **IDRATAZIONE**.

dato dal diabete mellito dove:

- nel diabete mellito di tipo primo l'incremento delle necessità di liquido legato alla perdita di urine si somma alla perdita di osmolarità legata alla eliminazione dei corpi chetonici in forma di sali di sodio e l'effetto netto può essere molto differente.
- nel diabete mellito di tipo secondo la attivazione dei corpi chetonici è molto più rara e di conseguenza l'effetto preminente è quello della eliminazione di liquidi.

nel diabete insipido, essendo presenti unicamente alterazioni del sistema di funzionamento dell'ADH, il problema non sussiste.

EFFETTO EMATICO:

- EMOCONCENTRAZIONE.
- EMATOCRITO che può risultare diminuito o nella norma.
- IPERNATRIEMIA.

In questo caso la **SENSAZIONE DI SETE** risulta molto significativa. La patologia **INTERESSA TUTTI I COMPARTIMENTI IDRICI** e l'effetto è particolarmente evidente:

- nella disfunzione delle cellule cerebrali.
- Con lo shock ipovolemico.
- **ISOTONICHE:** si verificano soprattutto nei neonati con diarrea e vomito profusi, si tratta di una perdita **PROPORZIONATA DI ACQUA E SALI** per cui sarà **INTERESSATO NELLO SPECIFICO L'AMBIENTE EXTRACELLULARE**. Il problema sorge soprattutto in caso di **CALO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA CHE PUÒ PORTARE A SHOCK IPOVOLEMICO**.

DISIDRATAZIONE	effetto cellulare	effetto ematico	effetto sistemico
ipotonica (natrium loss)	iperidratazione	emoconcentrazione aumento ematocrito	sofferenza generale no sete
		iponatremia	
Ipertonica (water loss)	disidratazione	emoconcentrazione ematocrito poco diminuito	sete sofferenza neurologica
		ipernatremia	shock ipovolemico
isotonica	nessuno	nessuno	calo pressione shock ipovolemico

IPERIDRATAZIONI:

eccesso di ritenzione di liquido accompagnato o meno dalla assunzione di sodio, anche in questo caso si distinguono in:

- **IPOTONICHE** si verificano per assunzione eccessiva di **ACQUA**, in questo caso la **FUNZIONALITÀ RENALE**, cessata la causa, **ELIMINA L'ACQUA IN ECCESSO**.

EFFETTO CELLULARE:

il problema sorge quindi nel momento in cui l'acqua in eccesso non viene eliminata:

- l'ambiente extracellulare diviene ipotonico.
- l'acqua passa nella cellula e il passaggio potrebbe essere **TANTO SIGNIFICATIVO DA PORTARE AD EDEMA INTRACELLULARE**.

Si accompagna spesso ad aumento di peso.

EFFETTO EMATICO:

- EMODILUIZIONE.



- IPONATRIEMIA

EFFETTO SISTEMICO:

- danno diffuso alle cellule dell'organismo con insufficienze di vari organi.
- disfunzione renale.

Questa patologia interessa tutti i compartimenti vascolari.

- IPERTONICHE si verificano nel momento in cui si assumano liquidi a livello salino superiore alla norma.

POSSIBILI CAUSE:

- bere acqua di mare.
- iniezione di farmaci eseguita in modo errato.
- iperaldosteronismo.

EFFETTO CELLULARE:

- l'ambiente ematico diviene IPERTONICO.
- la cellula RAGGRINZISCE E SI DISIDRATA.

la cellula entra in una fase di sofferenza da disidratazione, i fenomeni neurologici conseguenti sono, come accennato in precedenza, molto gravi.

EFFETTO EMATICO si traduce in una emodiluizione notevole.

In questo caso, essendo la cellula di fatto DISIDRATATA il paziente SOFFRE UNA SENSAZIONE SI ETE NOTEVOLE.

- ISOTONICHE cioè assunzione di liquidi a concentrazione salina normale, nello specifico possiamo dire che fondamentalmente tale alterazione non provoca problemi a livello cellulare.

EFFETTO SISTEMICO:

- INCREMENTO DELLA PRESSIONE.
- EVENTUALE FORMAZIONE DI EDEMI.

IPERIDRATAZIONE	effetto cellulare	effetto ematico	effetto sistemico
ipotonica	edema	emodiluizione iponatriemia	danno diffuso disfunzione renale
ipertonica	disidratazione	emodiluizione	sete disfunzione neurologica
isotonica	nessuno	nessuno	incremento pressione edemi

L'EDEMA:

si tratta di un incremento patologico del liquido nel compartimento INTERSTIZIALE, e si parla di edema interstiziale, o CELLULARE, e si parla di edema cellulare.

Con il termine generico di edema si intende indicare nella pratica L'EDEMA INTERSTIZIALE. In linea generale ricordiamo però che il rigonfiamento della struttura cellulare risulta molto grave e pericoloso e avviene per almeno due possibili cause:

- iperidratatzione ipotonica marcata, come sottolineato in precedenza.
- Ipossia, condizione di assenza di ossigeno per cui si assiste a:
 - calo dell'ATP.
 - calo della attività delle pompe ioniche.
 - modifica della osmolarità intracellulare.
 - incremento del volume intracellulare.

IL MICROCIRCOLO:



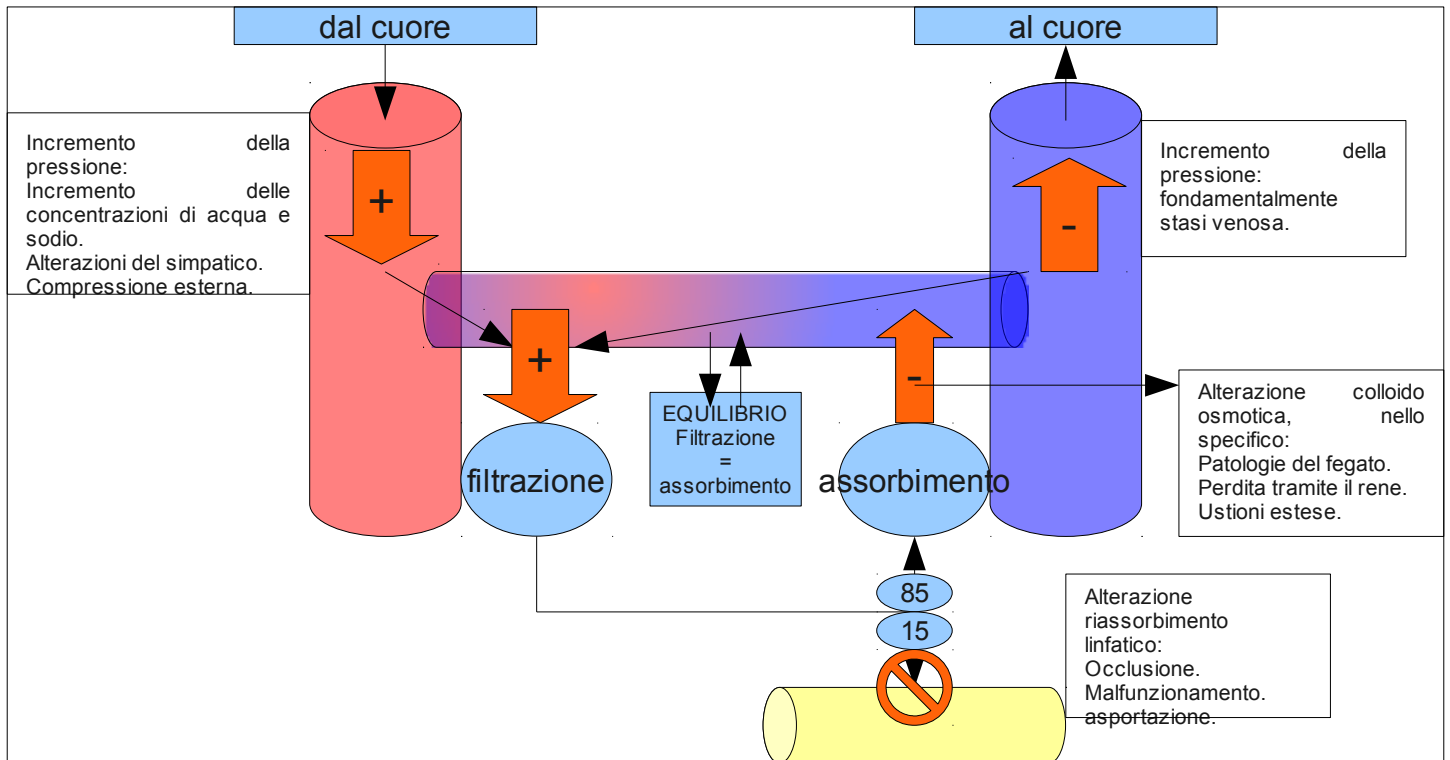
Le tre forze che regolano la attività del microcircolo sono fondamentali per il corretto funzionamento del sistema cardiovascolare nel suo complesso e la alterazioni di una o più forze, possono provocare una alterazione della fisiologica situazione di equilibrio. L'accumulo interstiziale di liquido può essere fundamentalmente distinto in due grandi categorie:

- IL TRASUDATO che deriva dalla modifica di una o più forze che operano a livello del microcircolo senza che sia alterata la parete endoteliale: risulta privo, ad eccezione come vedremo del liquido ascintico, di proteine.
- L'ESSUDATO deriva invece dalla alterazione della barriera endoteliale e si caratterizza quindi per la presenza di PROTEINE. Conseguie generalmente da uno stato infiammatorio.

POSSIBILI CAUSE DI ALTERAZIONE:

le possibili alterazioni delle forze di regolazione del microcircolo possono essere:

- ALTERAZIONE DELLA PRESSIONE IDROSTATICA che aumenta, nello specifico e porta ad un incremento della pressione in uscita. Si può avere in caso di:
 - incremento delle concentrazioni di acqua e sodio.
 - compressione proveniente dall'esterno cui consegue un incremento pressione arteriosa.
 - ALTERAZIONI DELLA ATTIVITÀ DEL SIMPATICO che provocano vasodilatazione arteriolare incrementando la pressione capillare; cause possibili possono essere:
 - farmaci.
 - Disfunzioni patologiche del sistema simpatico.
 - Blocco del deflusso venoso con incremento della pressione a monte.
- ALTERAZIONI DELLA PRESSIONE COLLOIDO OSMOTICA che si verifica tipicamente in caso di:
 - patologie a carico del FEGATO.
 - PERDITA tramite il RENE DI ALBUMINA.
 - ustioni estese che, provocando massicce perdite di plasma, portano ad un calo della albuminemia.
- ALTERAZIONE DELLA PRESSIONE NEGATIVA LINFATICA: la compromissione della attività linfatica blocca il riassorbimento del 15% di liquidi che trasuda dai capillari. I vasi linfatici possono essere nello specifico:
 - occlusi.
 - malfunzionanti.
 - asportati.a seconda dei diversi casi.



Tutte queste cause di fatto favoriscono LA FORMAZIONE DI EDEMI LOCALI, ma quando si parla di EDEMI SISTEMICI, risulta fondamentale la ricerca della causa prima del fenomeno legata generalmente alla attività RENALE. Alterazioni della attività renale possono essere legate a:

- mancato funzionamento dell'organo stesso.
- innesco di input patologici e non consoni alle necessità dell'organismo: un tipico esempio è l'effetto renale della insufficienza cardiaca.

Il rene è fondamentalmente il RESPONSABILE dell'edema generalizzato.

DISTRIBUZIONE DELL'EDEMA:

a seconda della diversa distribuzione nei tessuti del nostro organismo, l'edema assume nomi differenti, nello specifico può interessare:

- una regione locale e si definisce EDEMA.
- una regione globale e si definisce ANASARCA.
- una cavità preformata e si definisce:
 - ASCITE nel cavo addominale.
 - IDRARTO nella articolazione.
 - IDROPERICARDIO nel pericardio.
 - IDROTORACE quanto interessa la cavità pleurica.
 - IDROCELE quando interessa le cavità del testicolo.
 - IDROCEFALO quando interessa la cavità encefalica.

A prescindere dal tessuto colpito dalla situazione di edema possiamo dire che:

- L'EDEMA INFLUISCE IN MODO SIGNIFICATIVO SUL TROFISMO CELLULARE: i nutrienti trovano una maggiore difficoltà nel raggiungere le cellule e le cellule possono eventualmente entrare in fase di sofferenza.
- la persistenza di una situazione di edema stimola l'attività dei fibroblasti che porta alla formazione di un TESSUTO CONNETTIVO la cui sintesi imbriglia il liquido in un reticolo di proteoglicani rendendo impossibile il suo smaltimento.

EDEMA LOCALE e DISTRETTUALE:

con il termine edema locale si definisce un edema localizzato ad una regione molto limitata, un edema distrettuale è un edema di entità maggiore associato a specifici distretti dell'organismo come per esempio quello polmonare. Sotto questo nome rientra una vasta quantità di fenomeni edemici differenti.

EDEMA DA STASI VENOSA:

fondamentalmente risulta bloccato il deflusso di sangue attraverso la vena occlusa e si verifica quella che viene definita una IPEREMIA PASSIVA. Una causa caratteristica è la trombosi venosa profonda della gamba inferiore. Si manifesta in due fasi distinte.

PRIMA FASE:

INCREMENTA LA PRESSIONE IDROSTATICA su tutta la struttura capillare, avremo quindi:

- incremento della pressione idraulica in uscita.
- trasudato di liquido a livello interstiziale.

senza che si abbiano alterazioni delle strutture endoteliali.

SECONDA FASE:

se la situazione di stasi perdura nel tempo:

- il sangue ristagna.
- cala il flusso di ossigeno.
- le cellule endoteliali entrano in fase di sofferenza.

La sofferenza ed eventualmente la morte cellulare endoteliale porta ad una ALTERAZIONE DELLA PERMEABILITÀ e alla FORMAZIONE DI UN ESSUDATO PATOLOGICO.

EDEMA LINFATICO:

un edema di tipo linfatico può essere definito sia locale sia distrettuale; sappiamo che i vasi linfatici sono fondamentali per garantire il deflusso di liquidi dall'interstizio e che in diverse situazioni la loro funzione può venire meno:

- **FILARIASI O ELEFANTIASI**, si tratta di una parassitosi causata da un ematode detto wuchereria bancrofti che, iniettato tramite un vettore, va a localizzarsi a livello dei vasi linfatici **INGUINALI** dove:
 - **MATURA E PROLIFERA FINO A SCATENARE UNA RISPOSTA INFIAMMATORIA.**
 - **forma una INFANGITE.**bloccando il vaso linfatico, generalmente questo blocco si traduce in un edema a livello degli arti inferiori e delle regioni genitali. Nella fase tardiva della patologia, molto pericolosa, si assiste a:
 - rigonfiamento notevole a livello degli arti e dei genitali.
 - cheratosi a livello cutaneo con deposito di collagene.
 - incremento dello spessore della cute e suo indurimento fino a generare delle deformazioni notevoli dell'arto.
- **ASPORTAZIONE DEI VASI LINFATICI**: si tratta di una condizione frequente per esempio nella rimozione del carcinoma mammario. Tale rimozione può portare alla genesi di un **EDEMA ALL'ARTO CORRISPONDENTE** fino ad ispessimenti della cute che assume l'aspetto detto a buccia d'arancia.
- **RIDOTTA ATTIVITÀ MUSCOLARE**: l'attività contrattile dei vasi linfatici è favorita dalla attività muscolare che ne incrementa l'azione di pompaggio, se per qualsiasi motivo un arto risulta bloccato, si assiste ad una ridotta attività dei vasi linfatici che si traduce in un edema più o meno marcato.
- **ALTERAZIONI CONGENITE** che interessano soprattutto i vasi linfatici degli arti

inferiori.

EDEMA CEREBRALE:

si tratta di un caratteristico edema locale la cui estrema gravità è legata al fatto che il tessuto cerebrale si colloca in un contenitore rigido, la scatola cranica, e di conseguenza non può espandersi: molto spesso i danni mediati dalla compressione tissutale sono molto più gravi di quelli provocati dall'edema cerebrale. Distinguiamo tre tipi di edema cerebrale:

- **EDEMA VASOGENICO** che colpisce direttamente i vasi cerebrali e si associa a patologie a componente infiammatoria che provocano:
 - un incremento della permeabilità.
 - la formazione di un essudato.questo finisce per interessare prevalentemente la **SOSTANZA BIANCA** che, rigonfia, **COMPRIE LA SOSTANZA GRIGIA**.
- **EDEMA CITOTOSSICO** che interessa prevalentemente la sostanza grigia fino a generare un **EDEMA CELLULARE**, questo si verifica generalmente in caso di:
 - ipossia: in questo caso il danno tissutale interessa non solo le cellule nervose ma anche l'endotelio vasale e le situazioni citotossica e vasogenica si sovrappongono tra loro.
 - iperidratazione ipotonica che porta ad edema cellulare.
- **IDROCEFALO** condizione per cui aumenta in volume il liquido cerebrospinale contenuto nelle cavità ventricolari. Il liquido cerebrospinale, prodotto a livello dei plessi corioidei, lascia lo spazio ventricolare attraverso i forami di Magendie e Lusk per passare quindi a livello dello spazio arachnoideo ed essere drenato dai seni venosi. La comparsa di questo fenomeno edemico può essere legata quindi a:
 - eccessiva produzione di liquido cerebrospinale a livello dei plessi corioidei.
 - occlusione delle vie di deflusso, sia a livello dei seni venosi che dello spazio meningeo.in queste specifiche situazioni incrementa il volume di liquido nelle strutture ventricolari fino a trasudare nel tessuto circostante.

EDEMA POLMONARE:

si tratta di un edema distrettuale estremamente grave. Il tessuto polmonare presenta delle caratteristiche peculiari per cui risulta particolarmente sensibile a dati insultanti:

- una pressione media molto bassa, circa 8mmHg.
- una particolare attività dei vasi linfatici che a livello del polmone è molto elevata: in caso di necessità può generare una pressione negativa di 24-30mmHg.
- le cellule della membrana respiratoria si riforniscono di ossigeno direttamente dall'aria di conseguenza sono meno sensibili a danni di natura ipossiémica.
- la superficie alveolare è ricca di surfactante che, come noto, ha una duplice funzione:
 - riduce la tensione superficiale.
 - impedisce il passaggio di liquido dall'interstizio agli alveoli.

Liquido trasudato dalle strutture vasali in situazioni normali viene drenato dai capillari linfatici. Nel complesso le cause di edema polmonare possono essere fondamentalmente due:

- **EDEMA MECCANICO O EMODINAMICO** caratterizzato da un incremento della pressione idrostatica nei capillari; nel complesso il processo si svolge in tre fasi.
PRIMA FASE:
 - il trasudato supera in volume le capacità di drenaggio dei vasi linfatici.
 - il trasudato in eccesso si accumula in alcuni spazi naturalmente presenti a livello

alveolare:

- nei rami delle vie bronchiali.
- nei vasi limitrofi.

- saturati tali compartimenti il liquido si accumula nello spazio interstiziale fino a saturarlo.
- saturato questo ultimo contenitore, il liquido trasuda a livello ALVEOLARE.

SECONDA FASE:

la presenza di liquido nell'alveolo genera seri problemi di OSSIGENAZIONE DELLE CELLULE DELLA MEMBRANA RESPIRATORIA per cui incrementa LA PERMEABILITÀ DELL'ENDOTELIO fino a provocare eventualmente il PASSAGGIO ANCHE DI PROTEINE E GLOBULI ROSSI:

- inizialmente unicamente nello spazio interstiziale.
- con il tempo, molto rapidamente, anche a livello alveolare.

AGGRAVANDO LA SITUAZIONE INIZIALE. Ricordiamo inoltre che il paziente spesso si spaventa e l'incremento della attività simpatica provoca una forte vasocostrizione periferica che genera un INCREMENTO DEL FLUSSO DI SANGUE AL CUORE DESTRO che peggiora la situazione.

A questo punto IN ASSENZA DI UN INTERVENTO ESTERNO IL PAZIENTE MUORE nell'arco di qualche minuto a causa del blocco della attività respiratoria ed emette generalmente un liquido schiumoso, per la presenza del surfactante, rosato dalla bocca.

Nella realtà dei fatti l'evento può anche verificarsi lentamente nel tempo e i vasi linfatici potrebbero essere capaci di instaurare un nuovo equilibrio con il liquido trasudato, in questo caso:

- l'edema permane a livello dell'interstizio.
- tale accumulo stimola la attivazione di FIBROBLASTI.
- si forma un deposito fibroso connettivale.
- si assiste a fibrosi polmonare con riduzione della compliance polmonare.

CAUSE DI INCREMENTO DELLA PRESSIONE CAPILLARE POLMONARE possono essere molto differenti, generalmente ricordiamo:

- INSUFFICIENZA VENTRICOLARE SINISTRA che può essere legata a varie cause:
 - incremento del volume ematico ventricolare come nella insufficienza aortica per cui durante la sistole le cavità ventricolari non si svuotano completamente.
 - incremento della pressione ventricolare legato per esempio a STENOSI DELLA VALVOLA AORTICA.
 - problemi legati alla attività del MIOCARDIO come:
 - ISCHEMIA cardiaca.
 - MIOCARDITE.
 - SOSTANZE TOSSICHE.fino alla eventuale totale compromissione della attività cardiaca.
- ALTERAZIONI DEL RITMO CARDIACO quali fibrillazioni, tachiaritmie e bradiaritmie.
- STENOSI MITRALICA che rende difficoltoso lo svuotamento delle cavità atriali.
- TROMBI OCCLUDENTI A LIVELLO ATRIALE che hanno il medesimo effetto.
- STENOSI ALL'ORIGINE DELLE VENE POLMONARI.
- TOSSICO si verifica nel momento in cui vi sia una aggressione diretta alla

membrana respiratoria, questa aggressione può avvenire SIA DALL'ESTERNO CHE DALL'INTERNO e DANNEGGIARE LA MEMBRANA fino ad alterarne le caratteristiche.

CAUSE ESTERNE:

- INALAZIONE DI ANIDRIDE SOLFOROSA.
- RIGURGITO DI SUCCO GASTRICO.

CAUSE INTERNE:

- MEDIATORI DELLA INFIAMMAZIONE.
- CID coagulazione intravascolare disseminata.
- GRAVI IPOSSIE, ricordiamo che il tessuto polmonare risulta meno sensibile a queste situazioni.

queste condizioni danneggiano direttamente la membrana respiratoria e ne incrementano la permeabilità fino a PROVOCARE LA FORMAZIONE DI UN ESSUDATO.

L'edema di tipo tossico si associa tipicamente alla SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO DELL'ADULTO per cui:

- il danno alla membrana fa sì che nello spazio alveolare si riversino:
 - CELLULE PROINFIAMMATORIE.
 - PROTEINE tra cui FIBRINOGENO IN GRANDI QUANTITÀ.
 - DETRITI derivati da DANNO CELLULARE per distruzione soprattutto degli pneumociti di primo tipo.
- si forma un FLUIDO COMPLESSO detto MEMBRANA IALINA: si tratta di un fluido:
 - ricco in FIBRINA quindi coagulato.
 - composto di frammenti CELLULARI.
- la situazione evolve rapidamente e il tentativo di ripristinare la membrana respiratoria porta a:
 - proliferazione degli PNEUMOCITI DI SECONDO TIPO.
 - una produzione di COLLAGENE da parte dei fibroblasti fino a formare una FIBROSI tale da rendere meno attiva la membrana.

EDEMA GENERALIZZATO:

come accennato in precedenza nella eziologia dell'edema generalizzato è sempre coinvolto IL RENE la cui attività può essere alterata in senso diretto o per stimoli provenienti da altri organi.

EDEMA RENALE:

l'edema generalizzato si definisce in questo modo quando il rene ne è la causa prima, fondamentalmente si tratta di situazioni per cui viene meno la filtrazione renale e si assiste a:

- ritenzione di liquidi.
- impossibile attuazione dei processi di stimolazione alla eliminazione di liquidi.

cause relativamente comuni di questa disfunzione sono:

- GLOMERULONEFRITE POST STREPTOCOCCICA: cellule infiammatorie, richiamate da immunocomplessi che si depositano a livello renale, generano una risposta flogistica che provoca:
 - ingrossamento dell'endotelio del capillare.
 - proliferazione mesangiale intraglomerulare.

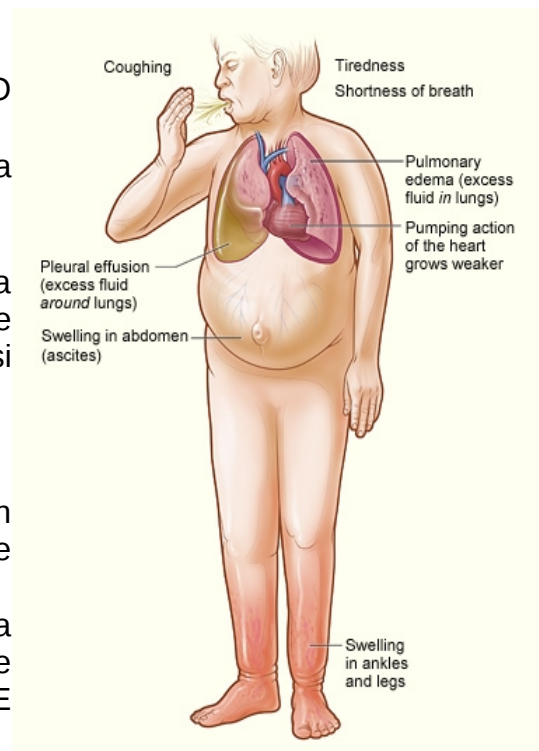
l'ingrossamento delle strutture cellulari del glomerulo porta ad una occlusione delle strutture capillari fino a bloccare i processi di filtrazione.

- **STENOSI DELLA ARTERIA RENALE** per arriva al rene una ridotta quantità di sangue: viene stimolata la attivazione del SISTEMA RAAAS e si realizza UN INCREMENTO DELLA RITENZIONE IDRICA che di fatto prelude la formazione di edemi.
- **SINDROME NEFROSICA:** nella sindrome nefrosica si assiste ad una alterazione ultrastrutturale della membrana basale del glomerulo, questa alterazione:
 - se di piccola entità consente il passaggio della sola ALBUMINA nelle URINE per cui avremo:
 - ipoalbuminemia.
 - albuminuria.
 - edema generalizzato.
 - dislipidemia per incremento della produzione di lipoproteine epatiche.LA PERDITA DI ALBUMINA DETERMINA UN NETTO CALO DELLA PRESSIONE OSMOTICA CAPILLARE e di conseguenza LA PERMANENZA DI LIQUIDO NELLO SPAZIO INTERSTIZIALE in numerosi distretti dell'organismo. Con il tempo la situazione tende a peggiorare:
 - il passaggio di liquido a livello interstiziale diviene sempre più consistente.
 - cala la volemia.
 - il calo della volemia, percepito a livello della arteriola afferente dalle cellule JUXTAGLOMERULARI PORTA ALLA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS.Nel complesso quindi si ha un incremento della ritenzione di acqua e sodio per cui la condizione edemica diffusa incrementa in gravità:
 - vengono perse quantità enormi di ALBUMINA.
 - il VCE continua ad aumentare.
 - se la lesione risulta invece di grandi dimensioni la membrana glomerulare risulta tanto compromessa da provocare la perdita di GAMMA GLOBULINE e il paziente può andare incontro a IMPORTANTI INFEZIONI a causa del calo della risposta immunitaria.

EDEMA CARDIOGENO:

si registra nel momento in cui IL CUORE SINISTRO E IL CUORE DESTRO SIANO INSUFFICIENTI:

- una insufficienza del cuore sinistro comporta una ridotta gittata ventricolare.
- si assiste ad un calo della pressione arteriosa.
- il calo della pressione arteriosa provoca la stimolazione del centro vasomotore che ATTIVA IL SISTEMA SIMPATICO per cui si assiste a:
 - vasocostrizione periferica:
 - a livello arterioso.
 - a livello venoso, molto pericolosa in quanto incrementa il volume di sangue in arrivo al cuore destro.
 - vasocostrizione renale dove il calo della perfusione tramite il sistema RAAAS e direttamente incrementa la RITENZIONE DI ACQUA E SALE.
 - incremento della frequenza cardiaca nel



tentativo di eliminare il sovraccarico cardiaco.

- le cavità atriali si RIEMPIONO IN MODO ANOMALO E OFFRONO UNA RESISTENZA ALL'INGRESSO DI SANGUE VENOSO AL CUORE.
- L'incremento della pressione venosa PROVOCA UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE A LIVELLO CAPILLARE.
- L'insufficienza ventricolare sinistra che generalmente segue provoca inoltre un INCREMENTO DELLA PRESSIONE IDROSTATICA DEL CIRCOLO POLMONARE.

Il problema si allarga abbastanza rapidamente e la sintomatologia diviene particolarmente preoccupante:

- continua ritenzione idrica.
- edema generalizzato.
- edema polmonare EMODINAMICO.

EDEMA EPATICO:

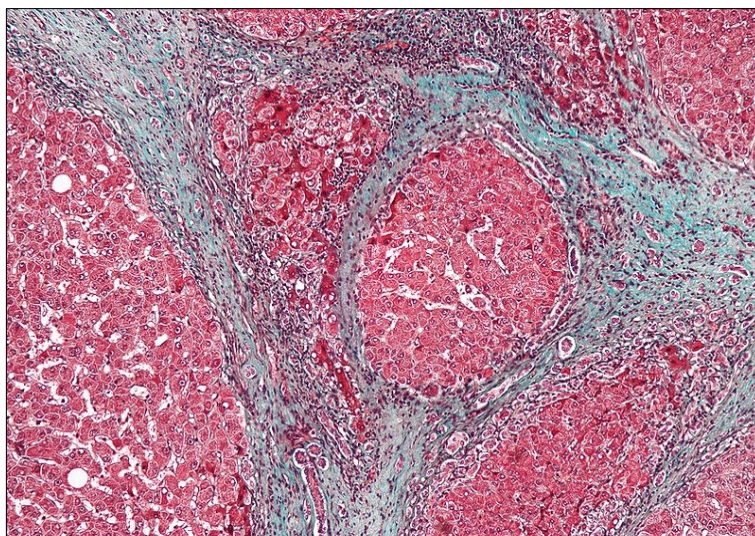
Come sappiamo il fegato è il principale responsabile della sintesi delle proteine plasmatiche, in particolare della ALBUMINA: la funzionalità epatica risulta estremamente importante per il mantenimento della pressione osmotica capillare. Appare quindi chiaro come TUTTE LE PATOLOGIE CHE ALTERINO LA CAPACITÀ DI PRODUZIONE PROTEICA POSSANO PROVOCARE UN EDEMA GENERALIZZATO.

Diverse possono essere le cause, ma sicuramente una delle più comuni, a sua volta risultato della alterazione di vari e diversi aspetti metabolici, è la CIRROSI EPATICA.

ALTERAZIONI ANATOMO FISIOLOGICHE:

La cirrosi epatica è caratterizzata da un completo sovvertimento della struttura del fegato per cui:

- i lobuli risultano ALTERATI:
 - nelle dimensioni.
 - nella forma.dalla normale regolarità che li caratterizzano assumono un aspetto disordinato e disorganizzato.
- le cellule del tessuto epatico possono divenire:
 - necrotiche.
 - steatosiche.
- i lobuli nella cirrosi franca risultano COMPRESSI DA TESSUTO CONNETTIVO FIBROSO fino al loro eventuale schiacciamento.
- alterazione del sistema vascolare epatico: la vena centrolobulare può risultare ASSENTE o SCHIACCIATA CONTRO LA PARETE DEL LOBULO.



Micrografia ottica di una cirrosi epatica da alcol: si notano molto bene in verde gli stralci connettivali e la irregolarità del tessuto. Nella parte sinistra dell'immagine alcune cellule steatosiche (parti otticamente vuote).

immagine tratta da wikipedia

ALTERAZIONI DELLA DINAMICA VASCOLARE:

in condizioni normali nel sinusoide epatico si riversa un sangue di duplice provenienza:

- della arteria epatica.
- della vena porta.

il flusso arterioso risulta regolato dalla presenza di alcune valvole e di fatto funge da pompa IDRAULICA rispetto al flusso di sangue VENOSO DELLA VENA PORTA. In caso di CIRROSI EPATICA l'architettura vascolare risulta alterata e:

- gli sfinteri non funzionano correttamente.
- la vena porta risulta compressa dal tessuto connettivo fibroso.
- si innescano meccanismi di danno vascolare:
 - dai rami della arteria epatica il sangue fluisce e si accumula nella zona sinusoidale.
 - la vena porta non riesce a scaricare correttamente a causa della compressione tissutale.
- si assiste ad un INCREMENTO DELLA PRESSIONE PORTALE (ipertensione portale) per cui la VENA PORTA tramite i SINUSOIDI TRASUDA un liquido detto LIQUIDO ASCINTICO CHE SI ACCUMULA NELLA CAVITÀ PERITONEALE.

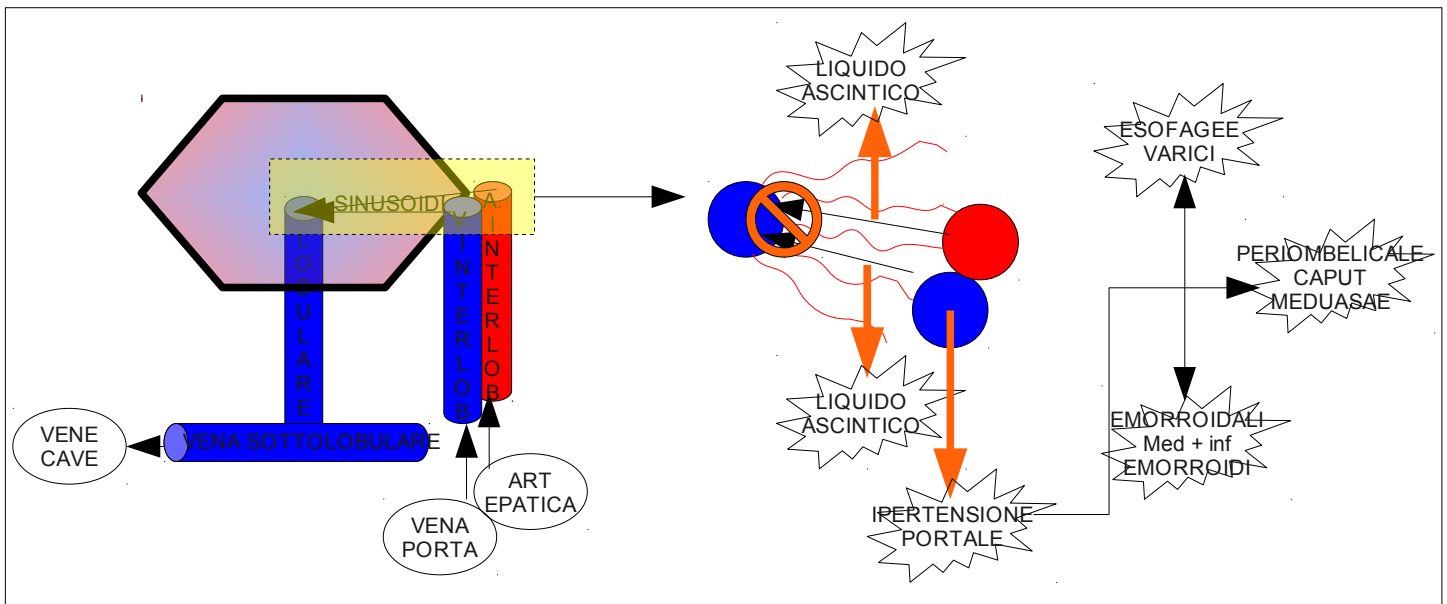
La presenza del liquido ASCINTICO nel cavo addominale è una condizione fisiologica e normalmente la vena porta presenta dei sistemi di scarico alternativi legati alla attività:

- delle vene GASTRICA-AZYGOS-CAVA INFERIORE-ESOFAGEE: l'incremento della pressione in queste sedi può portare alla formazione di VARICI ESOFAGEE.
- EMORROIDALI MEDIA E INFERIORE dove l'incremento della pressione può portare a sanguinamento emorroidale.
- PERIOMBELICALE dove l'incremento pressorio può portare al CAPUT MEDUSAE: a causa dell'incremento della pressione della vena periombelicale questa diviene visibile nelle sue parti più superficiali e sembra irradiarsi dall'ombelico come i

tentacoli di una medusa.

In caso di cirrosi tuttavia:

- I VASI LINFATICI SONO COMPRESSI DAL TESSUTO FIBROSO e non possono contribuire al drenaggio tissutale.
- IL TRASUDATO SI PORTA a livello del PERITONEO dove assume il nome di LIQUIDO ASCITICO: si tratta di un TRASUDATO anomalo in quanto ricco di albumina la cui presenza è dovuta alle FENESTRATE AMPIE FISIOLGICAMENTE PRESENTI A LIVELLO DELLE SINUSOIDI EPATICHE.
- il fegato risulta, a causa della cirrosi e della iperemia, sofferente, di conseguenza:
 - cala la produzione di albumina.
 - la perdita delle di albumina con il liquido ascitico assume carattere molto significativo.
- cala LA PRESSIONE COLLIDO OSMOTICA e grandi quantità di liquido permangono nell'interstizio generando edemi generalizzati.
- calo DELLA VOLEMIA fino alla attivazione del sistema RAAAS, si ricordi inoltre che normalmente ADH e ALDOSTERONE VENGONO CATABOLIZZATI DAL FEGATO



È importante ricordare che gli eventi sopra descritti si accavallano nel tempo e spesso si sovrappongono.

ALTRI TIPI DI EDEMA:

altri tipi di edema, abbastanza comuni, possono essere:

- EDEMA DA MALNUTRIZIONE: in questo caso mancano gli alimenti necessari alla sintesi delle proteine e ancora una volta risulta compromessa la pressione colloidale osmotica.
- EDEMA IDIOPATICO si tratta di un edema che colpisce prevalentemente le donne, di solito in periodo premestruale, con aumento di PESO. Non è nota la causa, si pensa che l'eziologia sia legata a:
 - alterazione della filtrazione renale di sodio.
 - una leggera perdita di albumina attraverso il rene.
 - un più rapido catabolismo della albumina.
- EDEMA GRAVIDICO: si tratta di un edema che può essere
 - modesto e fisiologico:

- la gravidanza per necessità porta ad:
 - INCREMENTO DELLA RITENZIONE IDRICA accompagnata da una
 - LEGGERA PERDITA DI ALBUMINA
- con l'aumento del volume fetale si assiste a COMPRESSIONE DELLE ARTERIE ILIACHE legate alla espansione dell'utero provocando un modesto edema a livello degli arti inferiori.
- grave fino eventualmente alla preeclampsia:
 - si tratta di una situazione di ipossiemia gravidica che si associa ad:
 - incremento considerevole della pressione.
 - notevole calo della albuminemia.
 - può evolvere ad eclampsia che evolve eventualmente a coma.
- EDEMI DI ALTA MONTAGNA che si verificano in caso di ascese rapide ad alte quote in situazioni di mancata acclimatazione. Nello specifico assistiamo a:
 - comparsa di edema polmonare per il calo della pressione parziale di ossigeno che:
 - porta a vasocostrizione del piccolo circolo.
 - incremento della pressione capillare alveolare.
 - fuoriuscita di liquido.
 - comparsa di edema cerebrale:
 - il calo della pressione parziale di ossigeno colpisce i vasi in senso citotossico alterandone la permeabilità.
 - Se la ipossiemia perdura l'encefalo entra in sofferenza cellulare.

LO SHOCK:

lo shock è una condizione patologica caratterizzata da IPOPERFUSIONE TISSUTALE che SE PROTRATTA NEL TEMPO PORTA AD ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI CELLULARI fino eventualmente a:

- morte cellulare.
- insufficienza di organi.
- morte dell'individuo.

L'IPOPERFUSIONE TISSUTALE:

la ipoperfusione tissutale è causata fondamentalmente da una NETTA PERDITA DELLA PRESSIONE IDROSTATICA che nello specifico può essere causata da:

- alterazione della funzionalità CARDIACA causata per esempio da infarto o aritmie o tamponamenti cardiaci.
- ipovolemia che può essere dovuta per esempio a:
 - emorragia.
 - disidratazione.
 - formazione di un liquido ascitico molto abbondante.e in generale a tutte quelle situazioni che portano un calo del VCE.
- aumento del letto vascolare non compensato come in caso di una VASODILATAZIONE CONSIDEREVOLE.

Generalmente lo SHOCK si accompagna ad eventi acuti e si sviluppa in tempi molto rapidi; eventi caratterizzati da shock sono per esempio:

- un infarto del ventricolo sinistro che interessa almeno il 40% della popolazione cellulare porta alla morte del paziente in 10 minuti.
- una emorragia consistente superiore al 30% e rapida presenta una prognosi simile.

I DIVERSI STADI DELLO SHOCK:

Lo shock è un evento progressivo che una volta messo in moto prosegue e va avanti: se

in una primissima fase può risolversi, una volta innescati determinati meccanismi, se non si interviene dall'esterno, il processo avanza in modo rapido e drammatico. Se la condizione di shock diviene eccessivamente avanzata, anche un intervento dall'esterno risulta non risolutivo: possiamo dire che l'intervento è possibile fintanto che IL DANNO CELLULARE NON DIVIENE IRREVERSIBILE.

Lo shock risulta divisibile dal punto di vista didattico in tre fasi che nella realtà dei fatti:

- si accavallano.
- possono evolvere in maniera tanto diversa che diversi organi in un dato momento possono trovarsi in un diverso stadio.

Un tipico shock è sicuramente lo shock ipovolemico: lo shock ipovolemico si ha nel momento in cui si assiste ad un calo della volemia molto importante. Lo shock ipovolemico di fatto risulta nella sua evoluzione molto simile, ma non identico, a numerosi e diversi tipi di shock.

STADIO 1: IPOTENSIONE COMPENSATA

in questa fase l'organismo tenta di ripristinare la normalità tramite il recupero di liquidi e della pressione grazie soprattutto a:

- attivazione del sistema RAAS.
- attivazione del SISTEMA SIMPATICO.

L'azione soprattutto del sistema simpatico genera una forte vasocostrizione periferica che interessa:

- cute.
- muscoli.
- distretto splanchnico.

NEL TENTATIVO DI MANTENERE MASSIMA L'IRRORAZIONE DEGLI ORGANI VITALI, avremo quindi:

- incremento della resistenza.
- decremento della pressione a livello del microcircolo: questa diminuzione RISPONDE ALLA NECESSITÀ DI INCREMENTARE IL RIASSORBIMENTO DI LIQUIDO A LIVELLO PERIFERICO.

il paziente in questa fase presenta:

- cute pallida, fredda e sudata a causa della attività simpatica.
- tachicardia.

Se la perdita di VCE si verifica in modo relativamente controllato, l'organismo è in grado di rispondere in modo adeguato e risolvere la crisi, se invece questo non si verifica, si passa allo stadio successivo.

STADIO 2: IPOPERFUSIONE TISSUTALE

si tratta dell'inizio vero e proprio dello stato di shock, in questo stadio LE CELLULE COMINCIANO A RISENTIRE DELLA SCARSA DISPONIBILITÀ DI OSSIGENO e nel tentativo di produrre sufficiente ATP, innescano processi GLICOLITICI per cui:

- si consumano grandi quantità di glucosio.
- si produce una quantità relativamente bassa di ATP.
- incrementa LA ACIDITÀ LOCALE soprattutto per produzione di ACIDO LATTICO.
- L'ACIDO LATTICO PASSA IN CIRCOLO determinando ACIDOSI LATTICA.

LA ACIDOSI METABOLICA CHE NE SCATURISCE tipica di tutti i tipi di shock, AGGRAVA LA COMPROMESSA SITUAZIONE DEL PAZIENTE incrementando la sofferenza cellulare.

Dal punto di vista EMODINAMICO in questa fase:

- alla vasocostrizione ARTERIOLARE segue, per meccanismi fisiologici, LA CONTRAZIONE VEONOSA.

- si assiste ad un **RALLENTAMENTO DEL CIRCOLO** che determina:
 - un aumento dei cataboliti a funzione dilatativa che operano, per questioni di sensibilità recettoriale sul versante arteriolare del microcircolo.
 - si determina una **VASODILATAZIONE ARTERIOLARE** tanto significativa da divenire **VASOPARALISI**.
- **SI INNESCA UNA IPEREMIA PASSIVA** per mancato deflusso legato alla pressione idrostatica venosa.
- **LIQUIDO TRASUDA DAL DISTRETTO CAPILLARE VERSO L'INTESTIZIO**.

l'ulteriore perdita di VCE peggiora ancora di più la situazione.

In caso di mancato intervento, si passa allo stadio finale caratterizzato da danno irreversibile e morte cellulare.

STADIO 3: LA MORTE CELLULARE

il calo della produzione di energia legato alla mancata perfusione provoca:

- alterazione della gestione degli ioni per inattivazione **DELLA POMPA SODIO POTASSIO AD ATP** soprattutto.
- liberazione di granuli mitocondriali.
- **INNESCO DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA**.

La situazione tissutale risulta monitorabile tramite il **CALCIO LISOSOMIALE**, ma giunti a questo punto generalmente, non è possibile intervenire.

DANNO TISSUTALE A DISTANZA:

si tratta di una condizione che si manifesta nello shock e che aggrava ulteriormente la situazione: un tipico esempio è relativo al pancreas che, danneggiato da fattori di stress, rilascia un fattore di depressione della attività miocardica. Si tratta del caso più significativo, ma **MOLTE MOLECOLE LIBERATE DA ORGANI IN FASE DI SOFFERENZA HANNO EFFETTO NEGATIVO SU ALTRI ORGANI E SISTEMI**.

IL PROCESSO INFIAMMATORIO:

a seconda della eziologia dello shock, la risposta infiammatoria si verifica in modo più o meno consistente e si presenta con tempistiche differenti: nello shock settico per esempio, lo stato infiammatorio precede numerose diverse manifestazioni che possono in altri casi alla base dello stato di shock stesso.

IL CIRCOLO VIZIOSO DELLO SHOCK:

il meccanismo dello shock è, come accennato, simile per le diverse eziologie, ma lievemente differente dal punto di vista del decorso:

- **LO SHOCK TRAUMATICO** risulta simile allo shock ipovolemico: il trauma porta alla fuoriuscita di liquido dai vasi. In questi casi la **RISPOSTA COMPENSATORIA PUÒ ESSERE RESA MENO EFFICACE DAL FATTO CHE IL DOLORE INIBISCE LA ATTIVITÀ DEL CENTRO VASOMOTORE**.
- **LO SHOCK DA OSTRUZIONI VASALI** tra cui ricordiamo:
 - **EMBOLIA POLMONARE MASSIVA** per cui:
 - cala il flusso di sangue al cuore sinistro.
 - cala la gittata cardiaca.
 - **PNEUMOTORACE IPERTENSIVO**: che si verifica nel momento in cui il danno che ha provocato l'accesso di aria nel cavo pleurico impedisce l'uscita della stessa portando a **COMPRESSIONE DELLE VENE CAVE**.
 - **ANEURISMA DISSECCANTE DELLA AORTA**, l'aneurisma dissecante si caratterizza per:
 - un danno alle strutture dell'endotelio.
 - tale danno si aggrava con il tempo e porta alla formazione di un canale sulla

parete vasale.

- il flusso sanguigno si incanala in esso e provoca:

- un calo del flusso ematico periferico, variabile in entità sulla base della conformazione dell'aneurisma.
- compressione delle diramazioni vasali derivate dalla aorta.

- DISFUNZIONI CARDIACHE quali soprattutto:

- ARITMIA.
- INFARTO.
- TAMPONAMENTO CARDIACO.

il calo della gittata cardiaca generato da tali patologie determina l'ipotensione.

- IPOTENSIONE CARDIACA PROVOCATA per cui una qualsiasi condizione emodinamica genera un calo del flusso coronarico e una compromissione della attività cardiaca.

- SHOCK NEUROGENO si verifica in caso di:

- lesioni a carico del cervello.
- lesioni del midollo spinale.
- in corso di anestesie profonde.
- uso di farmaci anti adrenergici.

si tratta di condizioni per cui RISULTA COMPROMESSA LA ATTIVITÀ DEL SISTEMA SIMPATICO per cui le resistenze periferiche calano e si assiste a:

- vasodilatazione.
- reclutamento di sangue a livello PERIFERICO.

IN QUESTO CASO LA CUTI DEL PAZIENTE DIVIENE ROSATA E CALDA E LA FASE DI COMPENSO RISULTA COMPLETAMENTE ASSENTE.

- IPERATTIVITÀ DEL SISTEMA SIMPATICO soprattutto in caso di feocromocitoma. si tratta di una neoplasia che colpisce la midollare del surrene provocando una iperproduzione di adrenalina; in questi casi la vasocostrizione è tanto marcata da essere inaccettabile per i tessuti periferici che vanno in sofferenza fino a morire.

- SHOCK ANAFILATTICO si tratta di uno shock mediato da una risposta umorale di tipo IgE contro antigeni detti ALLERGENI; nella persona sensibilizzata che entra in contatto con l'antigene:

- LE IgE STIMOLANO LA DEGRANULAZIONE DELLE MASTOCELLULE.
- I GRANULI DELLE MASTOCELLULE CONTENGONO tra gli altri composti l'istamina che determina:

- aumento della permeabilità vasale.

- vasodilatazione con formazione di ESSUDATO.

- SHOCK DA ANOSSIA O IPOSSIA: l'ipossia tissutale è un evento inevitabile in corso di shock, ma L'IPOSSIA STESSA PUÒ ESSERE CAUSA PRIMA DI TALE EVENTO. Distinguiamo due tipi di ipossia potenzialmente responsabili di tale condizione:

- ANOSSICA O IPOSSICA O IPOSSIEMICA caratterizzata da diminuzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso.
- ISTOTOSSICA: si tratta di una condizione in cui la catena respiratoria mitocondriale, avvelenata e bloccata da agenti chimici, perde la capacità di utilizzare l'ossigeno.

Il risultato è il medesimo e si traduce in un danno tissutale grave.

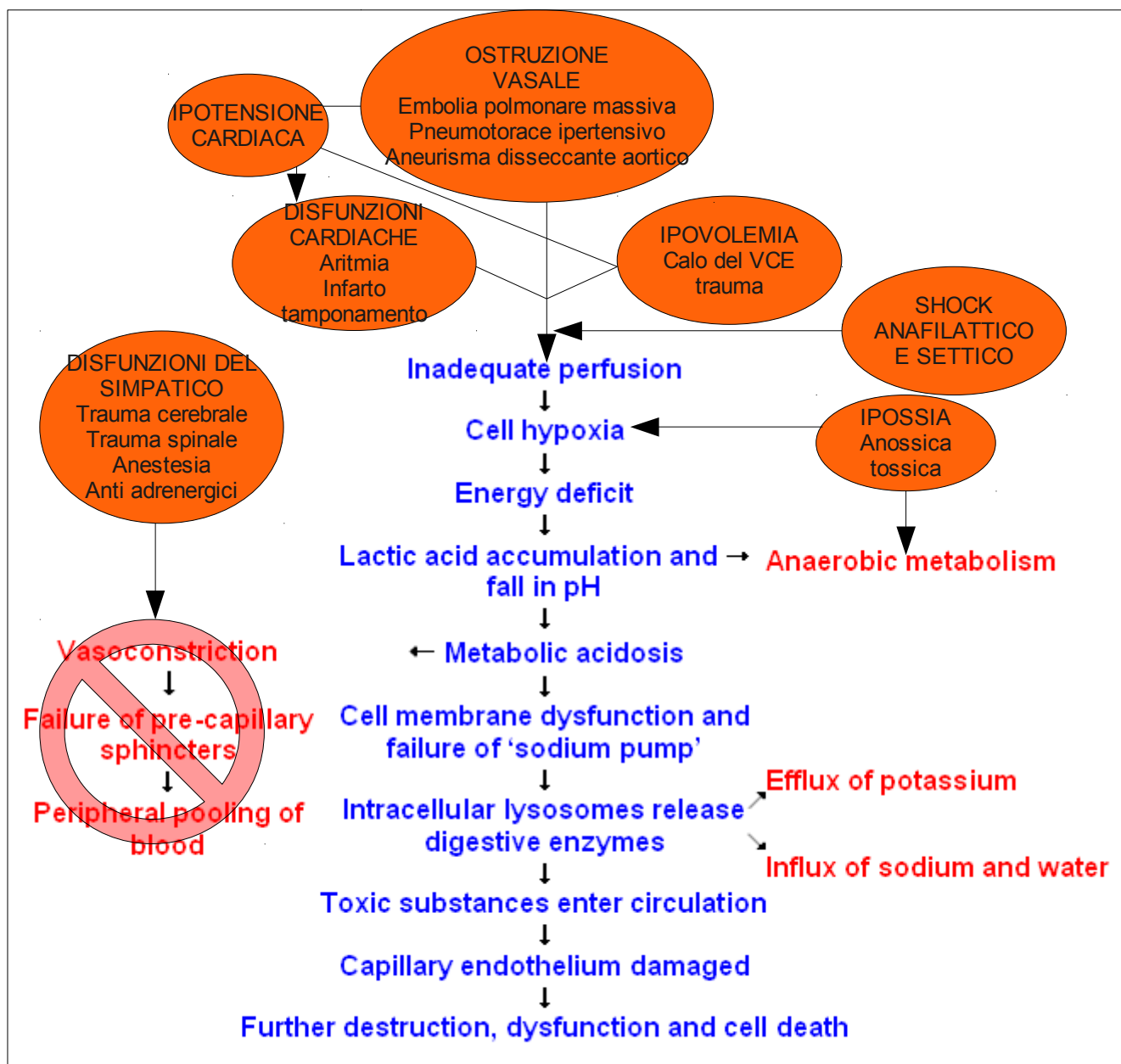
- LO SHOCK SETTICO si verifica nel momento in cui vi sia una infezione prevalentemente batterica. Di fatto lo stato di shock origina DA DETRITI DI

DERIVAZIONE BATTERICA, in particolare L'LPS è uno dei fattori eziologici principali di tale evento. Detriti cellulari provocano fondamentalmente la produzione di:

- TNF alfa PRODOTTO DAI MACROFAGI e che stimola il macrofago stesso e altre cellule macrofagiche a produrre fattori di natura infiammatoria.
- SI ATTIVA LA CASCATA DEI MEDIATORI DELLA INFIAMMAZIONE cui segue la produzione di:
 - IL1.
 - IL6-8.
- VENGONO PRODOTTI FATTORI VASOATTIVI SIGNIFICATIVI quali:
 - ossido nitrico.
 - platelet activating factor.

l'insieme di questi fattori agisce:

- SUI VASI SANGUIFERI:
 - incrementando la permeabilità
 - incrementando la dilatazione.
- ATTIVANDO FATTORI PROTEICI CIRCOLANTI QUALI:
 - proteine del complemento.
 - fattori della coagulazione fino a portare eventualmente alla CID.
- DEPRIMENDO L'ATTIVITÀ CARDIACA.
- DETERMINANDO UNA RISPOSTA SISTEMICA che si manifesta tramite:
 - febbre.
 - produzione di proteine della fase acuta da parte del fegato tra cui la stessa INTERLEUCHINA 6.



REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE E SUE DISFUNZIONI

In una situazione fisiologica nel nostro corpo componenti acide e componenti basiche sono tra loro in equilibrio, nello specifico possiamo dire che:

- 7,4 è il normale valore di pH del nostro organismo.
- vengono ritenute normali variazioni di 0,05 punti.
- i valori vitali variano da 6,8 a 7,8 circa.

in una normale dieta onnivora con la catabolizzazione delle diverse componenti digerite, il nostro organismo produce degli acidi che possono essere classificati in due categorie:

- VOLATILI come per esempio la CO_2 .
- FISSI come i corpi chetonici per esempio o l'acido lattico.

la produzione e accumulo di tali acidi nei fluidi corporei risulta di fatto deleteria rispetto al mantenimento del pH ideale e sono quindi necessari meccanismi per:

- il controllo della produzione di acidi.
- il controllo della loro escrezione dal nostro organismo.

MECCANISMI DI CONTROLLO

i meccanismi utili al controllo dell'equilibrio acido base sono fondamentalmente due:

- I TAMPONI EMATICI si tratta di tamponi fisiologici costituiti da specie chimiche presenti nel plasma ed essenziali per GARANTIRE UNA CORREZIONE RAPIDA DELL'EVENTUALE SQUILIBRIO ACIDO BASE.
- IL COMPENSO RESPIRATORIO E IL COMPENSO RENALE che contribuiscono in modo essenziale al mantenimento dell'equilibrio.

I TAMPONI:

La funzione del tampone, come accennato, è quella di minimizzare le brusche variazioni di pH indotte da un qualsiasi insulto, acido o basico, un buon tampone organico, per poter svolgere queste funzioni, deve:

- essere immediatamente disponibile.
- deve presentare una pK di una unità superiore o inferiore rispetto al pH fisiologico, quindi variabile entro l'intervallo compreso tra:
 - 6,4.
 - 8,4.

i sistemi tampone fisiologici fondamentali sono quindi:

- il tampone bicarbonato.
- il tampone proteico, soprattutto per quanto riguarda l'emoglobina.
- in ambito soprattutto intracellulare risulta fondamentale il tampone fosfato.
- in ambito intracellulare contribuisce anche il tampone osseo.

IL TAMPONE FOSFATO:

presenta una pK di 6,8, risulta quindi un tampone ideale dal punto di vista chimico anche se fortemente limitato dal punto di vista della quantità: è scarsamente presente nel plasma. Assume una grande importanza in ambito intracellulare.

LE PROTEINE DEL PLASMA:

come noto gli amminoacidi che compongono le strutture proteiche sono sempre dotati di gruppi carbossilici o amminici, più o meno disponibili a seconda dei legami che si possono formare, che contribuiscono in modo significativo al pH del sangue costituendo il tampone proteico. Nello specifico ricordiamo che:

- NEL PLASMA è molto importante L'ALBUMINA, la proteina plasmatica in assoluto

più rappresentata.

- NELLA CELLULA gioca un ruolo fondamentale L'EMOGLOBINA.

L'EMOGLOBINA:

l'emoglobina presenta una pK differente a seconda che venga considerata la sua forma ossigenata o quella non ossigenata:

- LA FORMA NON OSSIGENATA ha una pK di 6,9 e si comporta come un acido piuttosto debole, tende ad accettare protoni.
- LA FORMA OSSIGENATA ha un pK di 6,7 e si comporta come un acido di media forza, tende a donare protoni.

dal punto di vista fisiologico questa differenza è fondamentale e interessa anche la affinità di questa proteina per l'ossigeno¹.

Per quanto riguarda la attività della ALBUMINA ricordiamo che esiste un rapporto molto stretto tra:

- albumina.
- ione idrogeno.
- calcio.

quando incrementano le concentrazioni di ione idrogeno, l'albumina tende a liberare il calcio che ad essa si complessa per caricarsi di protoni che vengono in questo modo neutralizzati: una delle conseguenze di una acidosi potrebbe quindi essere quella di generare una ipercalcemia. D'altro canto in mancanza di protoni la albumina sequestra calcio dal sangue.

IL TAMPONE BICARBONATO:

sicuramente si tratta del tampone più importante dell'organismo: questo tampone presenta, tuttavia, una pK di 6,1, quindi al di fuori del range ideale precedentemente delimitato. Suppliscono alla non idoneità della specie chimica, alcuni aspetti relativi alla attività di questo tampone:

- È ESTREMAMENTE DISPONIBILE in quanto le sue componenti derivano da anidride carbonica e acqua.
- È COSTITUITO DI UN SISTEMA APERTO per cui una delle due componenti può essere allontanata dall'organismo tramite due vie di uscita:
 - attraverso la respirazione tramite la quale si allontana la anidride carbonica.
 - attraverso il rene tramite il quale si elimina invece il bicarbonato.

Per questo motivo il sistema bicarbonato presenta tanta importanza.

IL TAMPONE OSSEO:

come sappiamo le strutture ossee contengono una grande quantità di ioni che possono di fatto collaborare ai meccanismi di tamponamento; nello specifico il tampone osseo interviene in due modi nei meccanismi di tamponamento:

- per semplice scambio ionico.
- per dissoluzione dell'osso.

la matrice dell'osso è regolata da osteoblasti ed osteoclasti che regolano il metabolismo dei CRISTALLI DI IDROSSIAPATITE. I CRISTALLI DI IDROSSIAPATITE sono circondati da una matrice acquosa dotata di IONI quali:

- calcio.
- Fosfato.

I cristalli di idrossiapatite stessi sono composti di SALI DI CALCIO E FOSFATO

¹ Il metabolismo, come noto, produce acidi e l'ambiente tissutale presenta sempre un pH lievemente inferiore a quello alveolare: l'abbassamento del pH e le conseguenze ioniche che ne conseguono porta ad un calo della affinità dell'emoglobina per l'ossigeno che contribuisce alla sua liberazione.

principalmente.

Nella mobilitazione delle riserve ossee possiamo quindi distinguere due meccanismi fondamentali:

- SCAMBIO IONICO che prevede la mobilitazione degli ioni della matrice.
- DISSOLUZIONE DELL'OSSO che avviene:
 - distruzione fisicochimica del cristallo di idrossiapatite.
 - distruzione da parte degli osteoclasti del cristallo di idrossiapatite,

in caso di mobilitazione massiva di queste riserve, si può arrivare alla osteoporosi.

LA ATTIVITÀ DEL TAMPONE BICARBONATO:

la attività dei tamponi fisiologici si basa sul PRINCIPIO ISOIDRICO: con l'alterazione dell'equilibrio, tutti i tamponi entrano in azione nei limiti delle loro possibilità CONTEMPORANEAMENTE e ISTANTANEAMENTE. A prescindere da questo possiamo dire che i meccanismi di correzione interessano principalmente IL TAMPONE BICARBONATO.

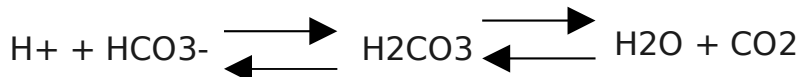
Esiste una stretta relazione tra la pK del tampone bicarbonato e la dissociazione dello stesso ad acqua e anidride carbonica. La relazione fondamentale può essere espressa tramite l'equazione di Handerson Asselbach per cui:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{Forma dissociata}}{\text{Forma associata}}$$

la forma associata, o acido carbonico, può nel caso specifico essere sostituita con LA PRESSIONE PARZIALE DI ANIDRIDE CARBONICA in quanto:

- l'acido carbonico nel plasma si trova in equilibrio con la CO₂ disciolta fisicamente.
- la CO₂ disciolta fisicamente, per la legge di Henry, è proporzionale alla PRESSIONE PARZIALE DI CO₂ AL DI SOPRA DELLA SOLUZIONE moltiplicata per la costante di solubilità del gas.

Chimicamente parlando possiamo esprimere il ragionamento in questo modo:



Possiamo quindi scrivere l'equazione di Handerson Hasselbach in questo modo:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 * \text{PCO}_2}$$

Come si può notare dalla equazione, il pH è proporzionale al rapporto tra LA FORMA DISSOCIATA DELL'ACIDO CARBONICO e LA PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO (la pK del tampone e la costante di solubilità sono infatti costanti): se entrambe le componenti variano in maniera proporzionale, NON VARIA IL VALORE DEL pH, su questo principio si basa la maggior parte dei meccanismi di correzione delle variazioni del pH del sangue.

LO SCAMBIO TISSUTALE DI GAS:

a livello periferico tramite il sistema arterioso e quindi il sistema capillare del microcircolo,

giunge un sangue altamente ossigenato. A livello del tessuto quindi:

- l'ossigeno viene ceduto al tessuto e la emoglobina si deossigena.
- il tessuto produce normalmente anidride carbonica che passa, per gradiente di concentrazione, nel plasma.
- Questo gas a livello del plasma viene trasportato in tre forme differenti:
 - disciolta in forma fisica anche se in minima quantità.
 - reagendo spontaneamente con l'acqua per formare acido carbonico: si forma naturalmente un equilibrio per cui il pH viene mantenuto a livelli ottimali.
 - la maggior parte penetra nel globulo rosso deossigenato dove:
 - viene ad associarsi alle strutture globiniche della emoglobina formando dei CARBAMMATI grazie alla presenza di gruppi amminici terminali di alcuni amminoacidi.
 - diviene substrato della ANIDRASI CARBONICA: si tratta di un enzima fondamentale che catalizza e rende più veloce la formazione di acido carbonico a partire da anidride carbonica e acqua.

I prodotti della reazione catalizzata dalla anidrasi carbonica vanno incontro a questo destino:

- I PROTONI derivati dalla dissociazione dell'acido carbonico VENGONO TAMPONATI DALLA EMOGLOBINA DEOSSIGENATA: in questo modo uno dei prodotti della reazione, sottratto all'equilibrio, velocizza la reazione.
- IL BICARBONATO passa nel plasma in antiporto con il cloro secondo il meccanismo di Hamburger o shift dei cloruri.

LO SCAMBIO ALVEOLARE DI GAS:

a livello alveolare le pressioni parziali dei gas coinvolti sono molto differenti rispetto alla periferia:

- la pressione di CO₂ è più elevata nel sangue rispetto a quanto non sia nell'atmosfera:
 - 40mmHg a livello alveolare.
 - 47mmHg a livello ematico.

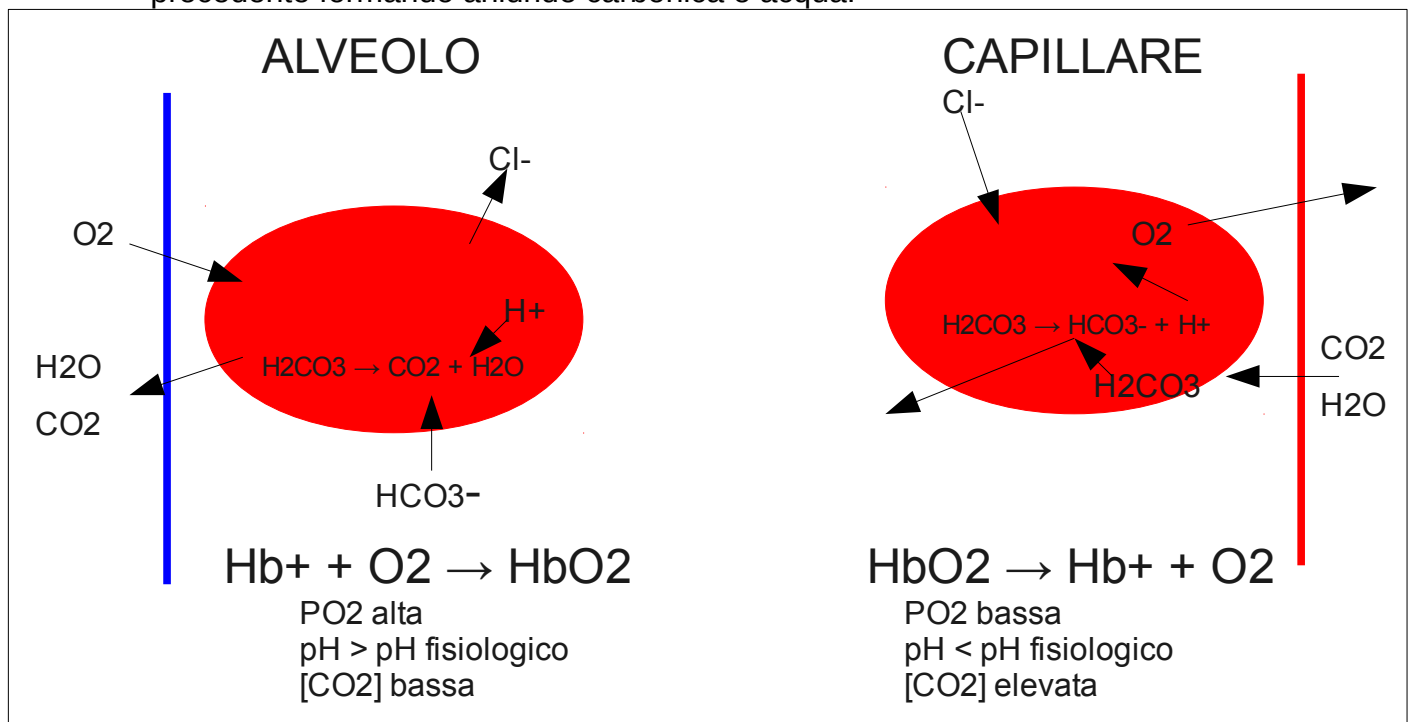
Di conseguenza la anidride carbonica tende a portarsi all'esterno.

- la pressione di O₂ è, al contrario, più elevata all'esterno del vaso:
 - 100mmHg a livello alveolare.
 - 40mmHg a livello ematico.

Di conseguenza l'ossigeno tende ad oltrepassare la barriera alveolare.

Sulla base di questi gradienti di pressione OSSIGENO E ANIDRIDE CARBONICA passano attraverso le membrane in senso opposto e di conseguenza:

- l'OSSIGENO SI LEGA ALLA EMOGLOBINA
- l'emoglobina ossigenata incrementa la sua forza acida e libera i protoni che prima erano ad essa complessati.
- i protoni liberati reagiscono con il bicarbonato formando acido carbonico.
- l'anidrasi carbonica del globulo rosso catalizza la reazione inversa a quella precedente formando anidride carbonica e acqua.



L'INTERVENTO RENALE:

sono tre i meccanismi innescati a livello renale nella regolazione dell'equilibrio acido base ematico. È importante ricordare un aspetto fondamentale della funzionalità renale rispetto all'equilibrio acido base cioè il fatto che LE URINE NON POSSONO PRESENTARE UN pH INFERIORE A 4,5, in caso contrario infatti:

- la pompa protonica smette di funzionare e non espelle protoni nel tubulo.
- Risulta estremamente difficoltosa la espulsione di qualsiasi catione nel tubulo e alla lunga l'alterazione finisce per interessare anche POTASSIO E SODIO.

Per impedire che il pH delle urine scenda troppo, nel tubulo sono presenti due tamponi fondamentali:

- IL TAMPONE FOSFATO.
- IL TAMPONE AMMONIO.

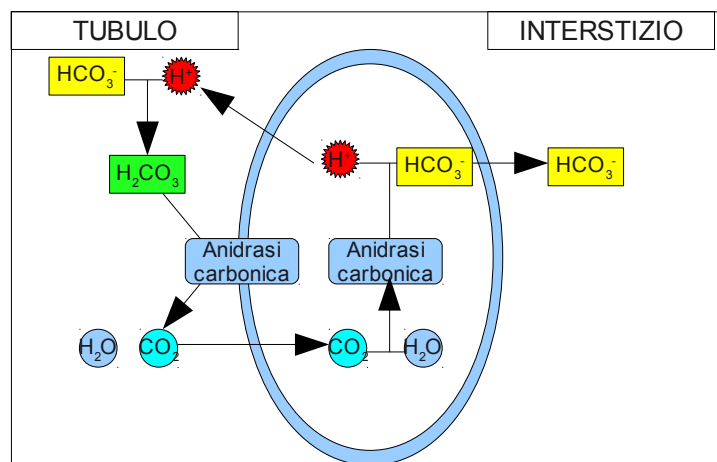
discussi maggiormente nel dettaglio in seguito.

I meccanismi renali per il controllo dell'equilibrio acido base sono fondamentalmente tre:

- IL RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO A LIVELLO DEL TUBULO PROSSIMALE, si tratta di un processo fondamentale:
 - nella cellula tubulare si trovano in grandi quantità:
 - anidride carbonica sia di provenienza cellulare, sia di provenienza ematica soprattutto in caso di ipercapnia.
 - acqua che risulta, ovviamente, sempre presente.

Queste due componenti divengono substrato di una ANIDRASI CARBONICA specifica e si forma quindi ACIDO CARBONICO che, dissociando, porta alla formazione di BICARBONATO e PROTONI.

- il bicarbonato viene riassorbito a livello dell'interstizio renale grazie al gradiente sodio.
- il protone viene eliminato nel tubulo dove incontra IL BICARBONATO FILTRATO NORMALMENTE NEL TUBULO a livello del glomerulo e forma ACIDO CARBONICO.
- nel tubulo prossimale, a livello dell'orletto a spazzola, si trova una delle isoforme della ANIDRASI CARBONICA: questo enzima scinde l'acido carbonico formatosi e produce acqua e anidride carbonica.
- l'anidride carbonica e l'acqua rientrano nella cellula PER FORMARE ANCORA UNA VOLTA:
 - BICARBONATO che viene riassorbito.
 - PROTONI che vengono escreti e ricominciano il ciclo.

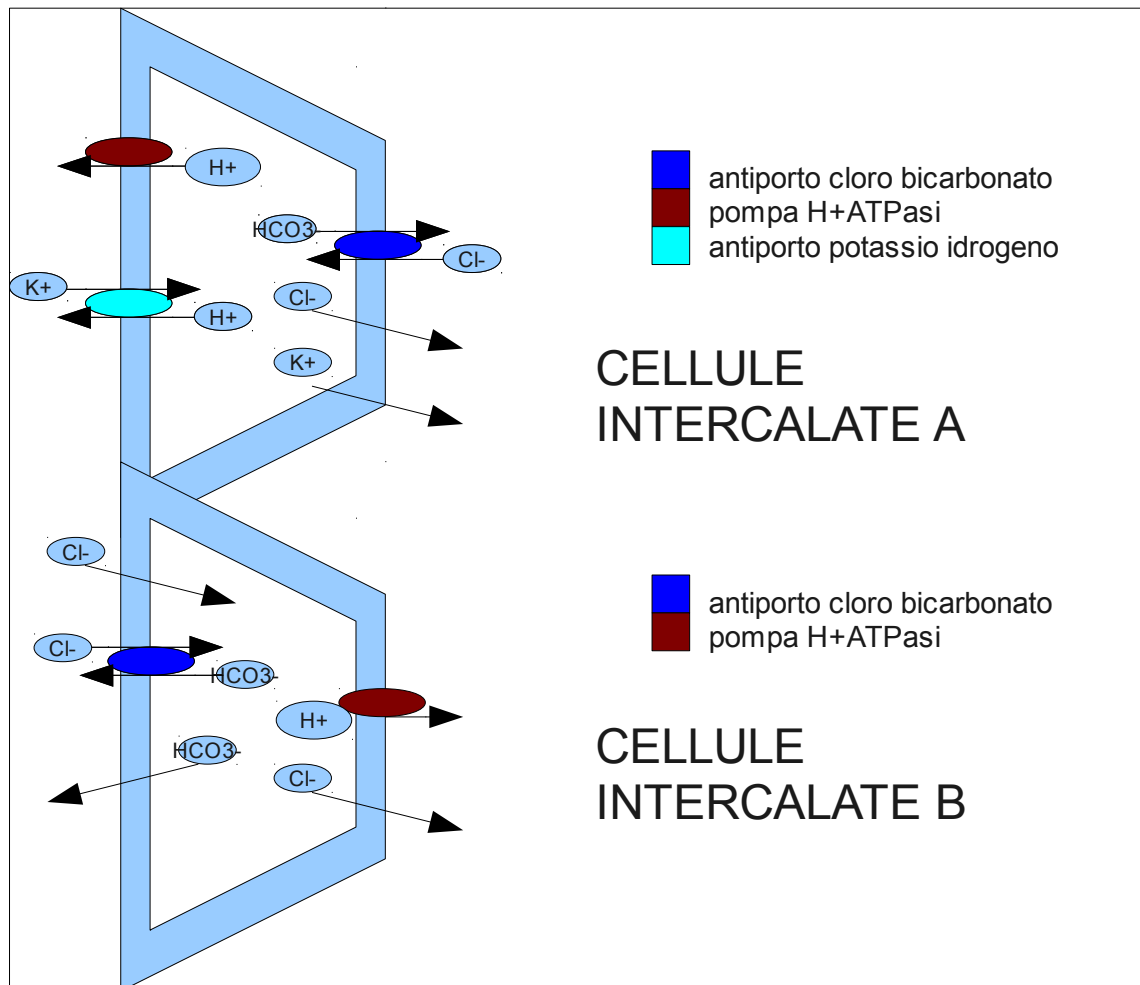


PER OGNI IDROGENO CHE VIENE SECRETO, UN BICARBONATO VIENE RIASSORBITO, inoltre è importante sottolineare il fatto che:

- maggiore è la disponibilità di CO_2 , maggiore sarà il bicarbonato riassorbito.
 - Maggiore sarà la concentrazione di anidride carbonica, maggiore sarà l'attività della anidrase carbonica e maggiore il riassorbimento di bicarbonato.
 - Grazie a questo meccanismo LE URINE NON VENGONO ACIDIFICATE.
 - GENERAZIONE DI IONI BICARBONATO A LIVELLO DEL TUBULO DISTALE E DEL TUBULO COLLETTORE: le cellule coinvolte in questo meccanismo sono le cellule INTERCALATE ALFA. La attività di queste cellule si basa sulla presenza di una POMPA PROTONICA AD ATP, stimolata dalla attività dell'aldosterone:
 - grazie alla azione di una anidrase carbonica si forma ACIDO CARBONICO.
 - Il bicarbonato prodotto viene INVIATO NELL'INTERSTIZIO.
 - La pompa H^+ ATPasi libera i protoni prodotti nel sangue.
 - Giunto nel lume, l'idrogeno si lega al fosfato bianionico HPO_4^{2-} .
 - Il protone viene eliminato grazie all'acido fosforico nelle urine.
- Il bicarbonato È IN QUESTO CASO DI NUOVA SINTESI e NON RIASSORBITO: si tratta di un meccanismo fondamentale per garantire l'incremento delle riserve alcaline del plasma.

È importante sottolineare il fatto che in questo caso VIENE PRODOTTA UNA

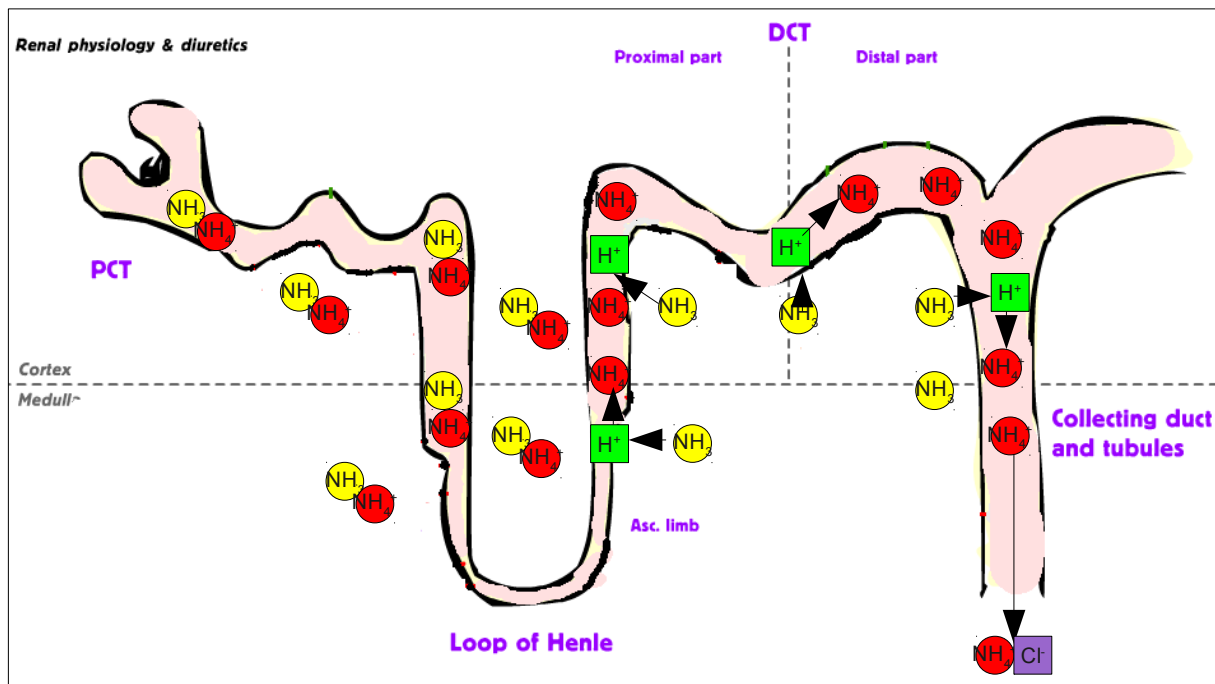
ACIDIFICAZIONE DELLE URINE che viene definita ACIDITÀ TITOLABILE: aggiungendo NaOH alla soluzione è possibile, essendo noti la pK e il pH del sangue ed essendo essi molto simili, VALUTARE QUANTO ACIDO FOSFORICO È



- IL CICLO DELL'AMMONIO E DELL'AMMONIACA: a livello del tubulo prossimale, grazie alla azione della GLUTAMINASI viene prodotta normalmente AMMONIACA che, associandosi con protoni presenti nell'ambiente, forma IONE AMMONIO. È importante ricordare il fatto che:
 - le membrane tubulari del tubulo prossimale e dell'ansa di Henle sono permeabili SIA ALLA AMMONIACA che ALLO IONE AMMONIO.
 - Le membrane dei tubuli DISTALE E COLLETTORE sono permeabili unicamente ALLA AMMONIACA.

A livello del tubulo distale e del tubulo collettore LA AMMONIACA si RIVERSA NEL TUBULO DALL'INTERSTIZIO mentre LE CELLULE ALFA PRODUCONO ATTIVAMENTE PROTONI: ammoniaca e protoni si complessano a formare AMMONIO che resta intrappolato nel tubulo. Lo ione ammonio viene eliminato in forma di CLORURO DI AMMONIO. Questo meccanismo, quindi, CONTRIBUISCE ALLA SINTESI DI NUOVO BICARBONATO, ma è molto importante ricordare il fatto che LA AMMONIACA VIENE PRODOTTA IN FUNZIONE DELLE NECESSITÀ DELL'ORGANISMO: con l'incremento della acidità ematica incrementa anche la

attività della GLUTAMINASI².



L'intervento renale entra in azione unicamente DOPO 2-3 GIORNI DALLA VARIAZIONE DEL pH EMATICO.

Possiamo quindi schematizzare quanto descritto in questo modo:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 * \text{PCO}_2} \rightarrow \frac{\text{RENE}}{\text{POLMONE}} = \text{pH}$$

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE:

dal punto di vista pratico è importante ricordare, come accennato in precedenza, che le variazioni del pH non sono legate tanto all'incremento o decremento delle componenti, ma al variare del loro rapporto, quindi:

- in caso di:
 - INCREMENTO DEL NUMERATORE.
 - DECREMENTO DEL DENOMINATORE.
 si ha una variazione in POSITIVO del pH O ALCALOSI.
- in caso di:
 - DECREMENTO DEL NUMERATORE.

2 È importante ricordare che in una situazione fisiologica di 4 protoni escreti nel tubulo 3 vengono tamponati dalla ammoniaca mentre 1 dal fosfato biantionico, in caso di incremento della acidità metabolica, i protoni tamponati dalla ammoniaca possono arrivare a 10.

- INCREMENTO DEL DENOMINATORE.

si ha una variazione in NEGATIVO del pH o ACIDOSI.

si tratta in ogni caso di un evento dinamico, possiamo quindi ricordare il fatto che UNA ALTERAZIONE DEL pH PUÒ RISULTARE O MENO COMPENSATA:

- una situazione compensata:
 - presenta pH NEI LIMITI DELLA NORMA.
 - SI DEFINISCE ALCALOSI O ACIDOSI.
- una situazione invece scompensata:
 - presenta un pH FUORI DAL RANGE DI NORMALITÀ.
 - SI DEFINISCE ACIDEMIA O ALCALEMIA.

In caso di alterazione del pH si attivano alcuni meccanismi in successione:

- intervengono immediatamente i tamponi ematici.
- dopo circa 10 minuti, comincia ad intervenire IL COMPENSO POLMONARE.
- dopo circa 2-3 giorni interviene IL COMPENSO RENALE.

Possiamo riconoscere, inoltre, quattro cause singole di alterazione dei livelli del pH:

- ACIDOSI RESPIRATORIA.
- ALCALOSI RESPIRATORIA.
- ACIDOSI NON RESPIRATORIA O METABOLICA associata ad:
 - aumento di acidi fissi endogeni prodotti dall'organismo.
 - assunzione di acidi esogeni.
 - mancata eliminazione di acidi.
 - perdita di basi.
- ALCALOSI NON RESPIRATORIA O METABOLICA che può essere legata a:
 - perdita di acidi.
 - Assunzione di basi dall'esterno.

LA ACIDOSI RESPIRATORIA:

la acidosi respiratoria deriva fondamentalmente da UN INCREMENTO DEI LIVELLI DI PRESSIONE PARZIALE DI CO₂ legata ad una IPOVENTILAZIONE.

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 * \text{PCO}_2}$$

Una condizione metabolica di questo tipo si instaura per alterazioni molto diverse, nello specifico possiamo ricordare:

- causa nervosa associata a:
 - disfunzioni del centro respiratorio.
 - disfunzioni della trasmissione nervosa.
 - disfunzioni della placca neuromuscolare.
- Disfunzione meccanica associata a:
 - patologie muscolari.
 - alterazioni della gabbia toracica.
 - Nell'obeso per il volume dell'adipe addominale o in caso di ascite, la COMPRESSIONE ESERCITATA SUL DIAFRAMMA PUÒ ALTERARE I PROCESSI RESPIRATORI.
 - pneumotorace o idrotorace che bloccano la dilatazione polmonare.
 - patologie polmonari vere e proprie che vengono distinte in:
 - patologie restrittive polmonari nel momento in cui sia compromessa l'espansione del polmone.
 - Patologie ostruttive polmonari quando invece è aumentata la resistenza al flusso dell'aria attraverso le vie aeree.

LA RISPOSTA DELL'ORGANISMO:

la reazione dell'organismo alla variazione di pH riguarda fundamentalmente in questo caso LA ATTIVAZIONE DEL TAMPONE BICARBONATO:

- L'incremento della CO₂ porta, tramite l'azione della ANIDRASI CARBONICA di H⁺ E HCO₃⁻.
- IL BICARBONATO SI LIBERA dal GLOBULO ROSSO.

L'incremento del bicarbonato RIEQUILIBRA IL RAPPORTO ALTERATO DALLA IPOVENTILAZIONE, incrementa infatti il numeratore.

LA RISPOSTA CRONICA:

nel caso in cui la patologia assuma un quadro cronico e prolungato nel tempo, la situazione varia considerevolmente:

- sicuramente si attiva il processo precedentemente descritto, ma questo risulta non sufficiente.
- Il compenso respiratorio, chiaramente, non può essere attuato.
- Si attiva il MECCANISMO DI RIASSORBIMENTO TUBULARE DI BICARBONATO a livello del TUBULO PROSSIMALE:
 - in presenza di grandi quantità di CO₂ si vivacizza il normale riassorbimento a livello del tubulo prossimale.
 - la presenza di maggiori quantità di bicarbonato, vista la sua incrementata produzione grazie alla attivazione del tampone bicarbonato, NE STIMOLA IL RIASSORBIMENTO TUBULARE.

questo sistema risulta ESTREMAMENTE ATTIVO IN QUESTA SITUAZIONE.

ALCALOSI RESPIRATORIA:

la alcalosi respiratoria si innesca nel momento in cui una GRANDE QUANTITÀ DI CO₂ VENGA PERSA PER UNA IPERVENTILAZIONE, tale quadro metabolico si verifica per:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 * \text{PCO}_2}$$

- PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE come meningiti o meningoencefaliti.
- CAUSE ORMONALI soprattutto in associazione ad adrenalina e progesterone.
- CAUSE FARMACOLOGICHE, soprattutto:
 - acido acetilsalicilico.
 - paraldeide.
- ATTACCHI DI PANICO.
- STIMOLAZIONE CHEMORECETTORIALE di derivazione dei glomi carotideo e aortico, questi trasmettitori si innescano nel momento in cui sia necessario un incremento delle necessità di ossigeno come per esempio in caso di:
 - ipertiroidismo.
 - febbre.

Ma in generale tutte situazioni che possono provocare una variazione della pressione parziale di ossigeno.

- ACIDOSI METABOLICA che, innescando meccanismi di compenso respiratorio, può portare alla alcalosi.
- ANESTESIA soprattutto in soggetti a rischio.

LA REAZIONE DELL'ORGANISMO:

in caso di alcalosi respiratoria intervengono ALTRI TAMPONI FISIOLÓGICI ma NON IL TAMPONE BICARBONATO secondo la reazione generica:



In questo modo vengono ridotte le riserve alcaline dell'organismo e il pH scende.

LA RISPOSTA CRONICA:

analogamente al caso precedente, nel caso in cui il problema divenga cronico, diviene FONDAMENTALE IL COMPENSO RENALE nella eliminazione del BICARBONATO:

- il sistema di riassorbimento del bicarbonato a livello del tubulo prossimale RISULTA RALLENTO a causa:
 - del CALO DELLA CO₂.
 - del CALO DELLA CONCENTRAZIONE DI PROTONI.cala quindi il riassorbimento tubulare di bicarbonato.
- le cellule BETA del TUBULO DISTALE E DEL TUBULO COLLETTORE, grazie a meccanismi appositi, hanno la capacità di INCREMENTARE LA ELIMINAZIONE DEL BICARBONATO.

IL CONTRIBUTO DELLA ALBUMINA:

in caso di alcalosi come in questo caso, L'ALBUMINA ASSUME UN RUOLO MOLTO SIGNIFICATIVO, nello specifico:

- rilascia protoni.
- capta calcio dal sangue.

Generando, nei casi più estremi, una IPOCALCEMIA:

- la diminuzione del calcio ematico rende LE MEMBRANE DEI NERVI DEI MUSCOLI SCHELETRICI INSTABILI.
- il sodio oltrepassa più facilmente la membrana RIDUCENDO IL LIVELLO DI SOGLIA DELLA STIMOLAZIONE ALLA CONTRAZIONE.
- si possono verificare delle contrazioni TETANICHE del muscolo fino alla TETANIA.

ACIDOSI METABOLICA:

l'acidosi metabolica si verifica fondamentalmente in caso di:

1. incremento della produzione di acidi endogeni.
2. assunzione dall'esterno di acidi esogeni.
3. diminuzione della eliminazione di acidi.
4. perdita di basi.

INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI ACIDI ENDOGENI:

si tratta di una situazione che si verifica in diversi casi, qui si riportano i più comuni.

LA CHETOACIDOSI:

si tratta di una situazione che si verifica tipicamente per un INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL GLUCAGONE, nello specifico possiamo ricordare che il glucagone presenta molteplici effetti:

- stimola la lipolisi: favorisce il distacco degli acidi grassi dai trigliceridi dei depositi e quindi l'incremento degli acidi grassi in circolo.
- stimola la gluconeogenesi epatica: viene sottratto ossalacetato al ciclo di krebs fondamentale per produrre glucosio.
- favorisce la beta ossidazione degli acidi grassi stimolando l'attività della acil carnitina transferasi: in situazioni fisiologiche la attività di tale enzima è controllata dal malonilCoA, nello specifico il glucagone INIBISCE LE CONCENTRAZIONI DI MALONIL CoA aumentando quindi indirettamente la attività della CARNITINA ACIL TRANSFERASI.

Anche in tale ossidazione, la beta ossidazione sarà in ogni caso INCOMPLETA:

- l'acetil CoA prodotto dovrebbe essere utilizzato, per produrre energia, nel ciclo di

krebs, ma la carenza di ossalacetato impedisce la attivazione del ciclo in questione.

- Si accumula L'ACETIL CoA PRODOTTO.

L'accumulo di questa componente energetica fondamentale stimola la produzione di CORPI CHETONICI³, nello specifico:

- acido acetacetico.
- acido idrossibutirrico, derivato della riduzione dell'acetacetato.
- Acetone, derivato della decarbossilazione dell'acetacetato.

I corpi chetonici possono essere utilizzati come fonti di energia, ma i loro livelli di concentrazione possono divenire tanto elevati da essere letali:

- in situazioni fisiologiche:
 - meno di 125mg di corpi chetonici vengono secreti con le urine.
 - Le concentrazioni ematiche arrivano al massimo a 3mg/100ml.
- in caso di estrema chetosi, si può arrivare a livelli:
 - 5000mg secreti con le urine.
 - Concentrazioni ematiche di 90mg/100ml.

In linea generale possiamo dire che LA PRODUZIONE DI GLUCAGONE, di competenza delle cellule alfa del pancreas, è FORTEMENTE INIBITA DALLA PRESENZA DI INSULINA, prodotta invece dalle cellule beta del pancreas; due possono essere le cause di una tale alterazione:

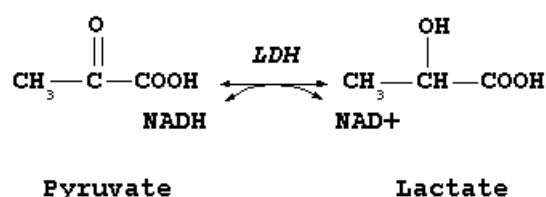
- DIABETE per cui semplicemente non viene prodotta insulina a causa della morte cellulare delle cellule alfa del pancreas. L'unico organo che non muta il suo metabolismo da glucidico a chetonico è l'ENCEFALO che non necessita di insulina per assorbire il glucosio dal sangue.
- IL DIGIUNO PROLUNGATO: nel digiuno prolungato la assunzione di carboidrati e di alimenti cala fortemente, di conseguenza il pancreas non produce insulina e incrementa in modo significativo la attività del GLUCAGONE:
 - la gluconeogenesi di fatto supplisce, per un certo periodo, alle necessità dell'organismo e soprattutto dell'encefalo che necessita di grandi quantità di glucosio.
 - Anche l'encefalo, non essendo presente glucosio, muta il suo metabolismo nella forma chetonica.

LA ACIDOSI LATTICA:

in situazioni fisiologiche la produzione di acido piruvico, derivato della glicolisi, avviene tramite la attivazione della piruvico deidrogenasi e quindi il ciclo di Krebs, ma nel caso in cui venga meno per qualsiasi motivo lo smaltimento del piruvato, LA CELLULA va incontro ad una alterazione di questo tipo:

- viene prodotta una grande quantità di NADH(H⁺) che non viene smaltito.
- Si altera il rapporto NAD⁺/NADH(H⁺) a favore del denominatore.
- Si innescano i meccanismi di produzione di ACIDO LATTICO, cioè la lattico deidrogenasi:

3 Queste due specie chimiche vengono tipicamente eliminate, in caso di chetoacidosi, con le urine in forma di sali sodici.



- viene recuperato NAD⁺ NELLA FORMA OSSIDATA.

Possiamo definire due tipologie di acidosi lattica:

- **ACIDOSI LATTICA DI TIPO A** legata ad una scarsa disponibilità di ossigeno da parte dei tessuti, dovuta per esempio ad:
 - ipoperfusione come avviene nello shock.
 - problemi di ossigenazione del sangue:
 - impossibilità della emoglobina di associarsi all'ossigeno come avviene nell'avvelenamento da monossido di carbonio.
 - Problemi di ventilazione.
- **ACIDOSI LATTICA DI TIPO B** che si verifica a prescindere da variazioni delle concentrazioni ematiche di ossigeno, ma a causa di una impossibilità da parte della cellula di utilizzare tale importantissimo ossidante, si verifica in caso di:
 - avvelenamento mitocondriale per cui la catena respiratoria risulta inattivata.
 - malattie ereditarie per cui viene prodotta una enorme quantità di piruvato che, non potendo essere smaltito altrimenti, viene eliminato tramite la attivazione della lattico deidrogenasi. Una situazione metabolica di questo tipo si verifica per esempio a seguito della mancanza dell'enzima glucosio 6P fosfatasi: in questo caso il glucosio 6P, non potendo essere eliminato nel sangue⁴ come avviene solitamente, viene eliminato provocando un incremento della sintesi di piruvato.

Nelle leucemie si possono avere quadri di acidosi metabolica legati a due fenomeni:

- una **GENERALIZZATA ANEMIA** per cui cala la concentrazione di ossigeno nel sangue e di conseguenza incrementa la produzione di acido lattico.
- le cellule tumorali producono grandi quantità di **ACIDO PIRUVICO** e di **ACIDO LATTICO** per cui incrementa la lattacidemia.

La causa quindi è, di fatto, duplice.

ASSORBIMENTO DI ACIDI ESOGENI:

avviene per la assunzione dall'esterno di acidi o di precursori di acidi.

ACIDOSI DA ACIDO SALICIDICO:

l'acido salicidico, come accennato in precedenza, è in grado di indurre una iperventilazione e di portare quindi ad una alcalosi respiratoria, tuttavia, essendo un acido, può provocare una acidosi metabolica a causa del suo diretto assorbimento nel sangue.

INTOSSICAZIONE DA METANOLO:

il metanolo viene normalmente trasformato in acido formico, tale acido carbossilico presenta due effetti sull'organismo umano:

- inibisce la respirazione mitocondriale e stimola quindi la produzione di acido lattico.
- ha come bersaglio privilegiato il nervo ottico e può portare addirittura a cecità.

INTOSSICAZIONE DA GLICOLETILENICO:

Il glicoletilneico, tipicamente utilizzato come antigelo, viene, una volta assunto,

⁴ Il glucosio per essere eliminato nel sangue dal compartimento cellulare deve essere liberato del fosfato, in caso contrario la sua polarità ne impedisce il passaggio attraverso le membrane.

metabolizzato a:

- acido glicolico che di per se stesso è responsabile di una acidosi metabolica.
- acido ossalico che risulta molto pericoloso:
 - provoca rapidamente danni al sistema nervoso centrale:
 - inizialmente l'effetto è euforizzante.
 - Con il tempo il paziente diviene stuporoso.
 - Porta abbastanza rapidamente al coma.
 - provoca danni cardiaci.
 - provoca una insufficienza renale rapidissima a causa del deposito di ossalato di calcio a livello delle strutture renali; innescando questo processo provoca anche un netto calo delle concentrazioni ematiche di calcio.

Queste particolari caratteristiche rendono l'intossicazione da GLICOLETILENICO una EMERGENZA MEDICA.

TERAPIA DELLA INTOSSICAZIONE DA GLICOLETILENICO E DA METANOLO:

le vie metaboliche di smaltimento di composti quali:

- glicoletilenico.
- Metanolo.
- Etanolo.

È il MEDESIMO, si tratta della ALCOL DEIDROGENASI. La terapia immediata per una intossicazione derivata da questi composti è la somministrazione di ETANOLO che innesca meccanismi di competizione per cui glicoletilenico e metanolo vengono eliminati senza essere trasformati nei loro derivati tossici.

RIDOTTA ELIMINAZIONE DI ACIDI:

la acidosi da ridotta eliminazione di acidi è detta anche ACIDOSI RENALE in quanto legata fondamentalmente ad un difetto dei processi di eliminazione; nello specifico le acidosi appartenenti a questa categoria sono due:

- uremica
- renale.

ACIDOSI UREMICA:

a causa di una alterazione della funzione renale legata alla perdita della funzionalità di alcuni nefroni, si assiste alla IPERPLASIA delle strutture tubulari renali e ad una alterazione della attività di riassorbimento e secrezione:

- aumentando il carico di protoni ai singoli nefroni, incrementa la produzione di AMMONIACA da parte della glutamminasi.
- il carico di protoni è in ogni caso SUPERIORE RISPETTO ALLE CAPACITÀ DI TAMPONAMENTO da parte della ammoniaca prodotta dai pochi nefroni rimasti.
- CALA IL pH DEL TUBULO a causa del mancato tamponamento.
- viene meno la ESPULSIONE DI PROTONI.

la situazione diviene critica fino al blocco totale della espulsione dei protoni con il raggiungimento della soglia di 4,5 per pH.

Può aggravare l'innescò in un ulteriore meccanismo: IL CALO DELLA SECREZIONE DEI PROTONI NEL TUBULO PROVOCA UN CALO DELLA ATTIVITÀ DEI MECCANISMI DI RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO.

ACIDOSI RENALE:

sulla base della diversa regione interessata dalla disfunzione, possiamo distinguere quattro tipi di acidosi renale:

- ACIDOSI TUBULARE DI PRIMO TIPO o DISTALE: causa un calo della attività della pompa H ATPasi e di conseguenza un decremento della ACIDIFICAZIONE DELLE URINE.

REAZIONE DELL'ORGANISMO:

Le urine presentano quindi in questo caso un pH maggiormente elevato. Nel caso specifico assume un ruolo rilevante anche il TAMPONE OSSEO e la mobilizzazione delle riserve ossee porta a:

- ipercalcemia per la mobilizzazione:
 - del calcio osseo.
 - delle riserve di calcio associato alla albumina che si liberano per tamponare il protone.
- iperfosfatemia.

L'incremento del riassorbimento di calcio favorisce:

- osteoporosi.
- la PRECIPITAZIONE DI SALI DI CALCIO E FOSFATO fino a formare eventualmente:
 - NEFROCALCINOSI per deposito nel parenchima renale.
 - NEFORLITIASI formazione cioè di calcoli a livello del tubulo renale.

Il pH stesso FAVORISCE LA FORMAZIONE DI CRISTALLI E IL LORO DEPOSITO, anche per livelli di calcio e fosfato non altissimi.

- CALCIURIA E FOSFATURIA.
- ACIDOSI TUBULARE DI SECONDO TIPO o PROSSIMALE: in questo caso si tratta di una patologia dalla eziologia molto diversa e che interessa principalmente i meccanismi di RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO. Lo ione bicarbonato presenta una concentrazione nel sangue normalmente variabile tra:
 - 24 meq/L.
 - 26 meq/L.

con una concentrazione normale di 25meq/L. Normalmente IL RENE È IN GRADO DI RIASSORBIRE BICARBONATO CON UN LIVELLO SOGLIA DI 26meq/L: essendo questo ione filtrato liberamente, con un aumento delle concentrazioni, si assiste alla perdita dell'eventuale surplus. Nella acidosi DI SECONDO TIPO IL LIVELLO SOGLIA CALA A 17meq/L:

- inizialmente i livelli di bicarbonato cominciano a calare:
 - in parte per il mancato riassorbimento tubulare.
 - in parte per l'utilizzo di questi composti per tamponare acidi liberi.
- in breve tempo i livelli di bicarbonato si stabilizzano a 15-17meq/L.

LA REAZIONE DELL'ORGANISMO:

nel caso specifico:

- la acidificazione delle urine non risulta compromessa: il bicarbonato filtrato tampona gli acidi ematici e viene eliminato.
- incrementa la mobilizzazione di calcio per la attivazione del tampone osseo, ma nel caso specifico il calcio si lega a:

- citrato.
- amminoacidi.

e la sua carica viene NEUTRALIZZATA, di conseguenza non si assiste alla formazione di calcoli o calcificazioni, tuttavia:

- viene alterata la struttura ossea fino eventualmente alla osteoporosi.
- a causa della alterazione renale viene spesso meno la produzione renale DELLA 25 IDROSSILASI o alfa due idrossilasi NECESSARIA PER LA SINTESI DELLA VITAMINA D, risultano quindi compromessi:
 - assorbimento intestinale di calcio.

- assorbimento intestinale di fosfato.
peggiorando ulteriormente la situazione. Il verificarsi o meno del calo della attività dell'enzima in questione dipende anche dalla entità e dalla natura del danno renale e porta eventualmente a:
 - OSTEOMALACIA nell'uomo adulto.
 - RACHITISMO nel bambino.
- ACIDOSI TUBULARE DI TERZO TIPO, interessa nello specifico ENTRAMBI I TUBULI: si tratta di una situazione mista simile a quella precedentemente descritta per i due tubuli.
- ACIDOSI TUBULARE DI QUARTO TIPO legata a deficit dell'aldosterone, tipicamente associato al morbo di Addison, e interessa il TUBULO DISTALE; il calo della produzione di aldosterone provoca:
 - calo del riassorbimento tubulare di sodio.
 - viene meno la attività dello scambio sodio-potassio o idrogeno.
 - cala la attività della POMPA H ATPasi.fino all'incremento di:
 - CALIEMIA.
 - ACIDOSI.l'incremento della CALIEMIA, per le enormi conseguenze che presenta sulla eccitabilità cellulare, non viene tollerato, e l'organismo reagisce in questo modo:
 - entra POTASSIO nella cellula.
 - escono PROTONI dalla cellula.di conseguenza:
 - si aggrava la ACIDOSI EMATICA.
 - si forma una ALCALOSI CELLULARE che, manifestandosi tipicamente anche a livello renale provoca:
 - un CALO DELLA ATTIVITÀ DELLA GLUTAMINASI, viene prodotta quindi meno ammoniaca a livello renale.
 - la ammoniaca diviene insufficiente a tamponare correttamente gli ioni idrogeno.cala quindi il pH delle urine fino a raggiungere eventualmente il livello di 4,5.

PERDITA DI BASI:

una perdita di basi avviene tipicamente in caso di DIARREA, questa provoca:

- in una prima fase una ACIDOSI METABOLICA associata alla perdita di basi.
- in una seconda fase una ALCALOSI METABOLICA: soprattutto se profusa, la diarrea tende ad attivare il sistema RAAAS, tipicamente alcalogeno.

LA RISPOSTA DELL'ORGANISMO:

l'incremento relativo delle concentrazioni di ioni idrogeno attiva in un primo momento tutti i tamponi disponibili, quindi vengono mobilitati:

- IMMEDIATAMENTE i diversi TAMPONI.
- CON IL TEMPO si mobilitano sempre TAMPONE BICARBONATO in associazione ai meccanismi DI COMPENSO RESPIRATORIO:
 - si forma anidride carbonica per l'incremento della attività della anidrasi carbonica.
 - incrementa la ventilazione per eliminare la anidride carbonica in eccesso.questo si verifica dopo circa 10 minuti.
- INFINE interviene il RENE:
 - il MECCANISMO DI RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO RISULTA IN

QUESTO CASO INSUFFICIENTE: il bicarbonato è effettivamente POCO DISPONIBILE NEL PLASMA E NON VIENE FILTRATO.

- INCREMENTA LA PRODUZIONE DI AMMONIACA che come sappiamo:
 - presenta una attività strettamente correlata alle necessità dell'organismo.
 - incrementa LA PRODUZIONE DI BICARBONATO.

la attivazione dei meccanismi di produzione del bicarbonato risulta quindi in questo contesto fondamentale.

IL GAP ANIONICO:

il GAP anionico indica la differenza tra I CATIONI e GLI ANIONI normalmente misurati, quindi sodio, cloruro e bicarbonato; il valore di questo GAP è fisiologicamente variabile tra:

- 8 meq/L.
- 12 meq/L.

A prescindere dall'entità del gap, entro certi limiti, l'organismo presenta concentrazioni identiche di anioni e cationi e il GAP è determinato dalla presenza di cationi e anioni non misurati che sono:

catione	concentrazione normale	anione	concentrazione normale
calcio	5meq/L	albumine	2 meq/L per g/dl
magnesio	2 meq/L	solfato	1 meq/L
potassio	4 meq/L	fosfato	2 meq/L
gamma globuline		lattato	1-2 meq/L
		altri anioni organici	3-4 meq/L

le acidosi metaboliche, sulla base del loro effetto sul GAP anionico, possono essere classificate in due grandi categorie:

- ACIDOSI METABOLICHE A GAP ANIONICO NORMALE.
- ACIDOSI METABOLICHE A GAP ANIONICO ALTERATO.

ACIDOSI METABOLICA A GAP ANIONICO AUMENTATO:

nella acidosi lattica, come in qualsiasi altra acidosi associata ad un incremento della concentrazione di acidi, del bicarbonato viene utilizzato per tamponare la acidità formatasi, di conseguenza:

- tanti protoni vengono prodotti nell'organismo.
- tanto bicarbonato viene perso per tamponarli.

il risultato del tamponamento è la produzione di LATTATO che normalmente non viene misurato, di conseguenza il GAP ANIONICO INCREMENTA.

Il medesimo meccanismo si verifica per la sostituzione del bicarbonato con UNO QUALSIASI degli anioni non misurati.

ACIDOSI A GAP ANIONICO NORMALE ED IPERCLOREMIA:

si verifica caratteristicamente in caso di DIARREA PROFUSA per la quale si assiste a:

- perdita di bicarbonato con le feci.
- incremento del riassorbimento di cloro.

il GAP ANIONICO quindi risulta normale in quanto bilanciato dall'incremento della CLOREMIA.

Un caso particolare è determinato dalla ASSUNZIONE DI CLORURO DI AMMONIO o di acidi il cui anione coniugato sia il CLORO:

- l'ammonio o il protone liberato dalla dissociazione del sale viene tamponato dal bicarbonato che cala in concentrazione.
- il cloruro liberato con la dissociazione del sale, essendo esattamente in pari

quantità rispetto alla quantità di protoni liberati, controbilancia il calo dei bicarbonati e riequilibra il GAP.

ALCALOSI METABOLICA:

una alcalosi metabolica può essere legata fondamentalmente a due fattori:

- eccessiva perdita di acidi:
 - per via renale come avviene nell'iperaldosteronismo.
 - per una ipocaliemia che genera una alcalosi metabolica a causa della mancata produzione di bicarbonati.
- incremento della assunzione di basi.

ECCESSIVA PERDITA DI ACIDI A LIVELLO RENALE:

si tratta di una condizione tipicamente associata all'iperaldosteronismo, nello specifico si assiste a:

- aumento del livello di espulsione dei protoni per riassorbire potassio.
- aumento della attività di espulsione di protoni tramite la $H^+ATPasi$.

PEGGIORA LA SITUAZIONE EVENTUALMENTE UN CALO DELLA CALIEMIA che provoca:

- una espulsione di potassio da parte della cellula.
- un incremento della acidità cellulare.

la ACIDOSI CELLULARE:

- prelevando protoni dal sangue, PEGGIORA LA CONDIZIONE DI ALCALOSI.
 - in caso di DECREMENTO DEL pH A LIVELLO DELLE CELLULE RENALI:
 - incrementa la attività della glutammina.
 - si elimina una maggiore quantità di protoni.
- di conseguenza peggiora la situazione di alcalosi metabolica.

PERDITA DI ACIDI TRAMITE EMESI:

un vomito molto significativo genera fondamentalmente:

- ANZITUTTO UN CALO DELLA VOLEMIA che innesca immediatamente i meccanismi di recupero idrici quali:
 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.
 - ALDOSTERONE.
 - ADH.
- il sistema RAAAS è inoltre ALCALOGENO e peggiora di conseguenza la situazione.
- UNA ALCALOSI per l'incremento della secrezione di protoni.

USO SCONSIDERATO DI DIURETICI:

in linea generale l'abuso di diuretici, portando ad un calo della volemia, mette in moto i meccanismi di recupero della volemia che, come noto, sono alcalogeni. in ogni caso è importante ricordare il fatto che ogni diuretico presenta un proprio pattern di azione che può avere effetti collaterali più o meno gravi:

- DIURETICI CHE AGISCONO SUL TUBULO PROSSIMALE hanno effetto ACIDOGENO
 - acetazolamide che blocca la anidraasi carbonica, è di conseguenza direttamente acidogena.
 - Amiloride che blocca il canale sodio: incrementando la positività del tubulo rende difficile la secrezione del protone.
- DIURETICI CHE AGISCONO SUL SEGMENTO D1 come il LASIX sono potenzialmente alcalogeni: incrementano la negatività del tubulo e favoriscono la secrezione di protoni nel tubulo.

DIURETICO	FAMIGLIA	LUOGO DI AZIONE	EFFETTO	EFF COLLATERALE
ACETAZOLAMIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca anidrasi carbonica	acidosi
CLORAZIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca il simporto sodio cloro	attivazione RAAAS
FUROSEMIDE	derivati di sulfonamide	D1	blocca la pompa cloro	attivazione RAAAS
SPIRONOLATONE	antialdosteronico	tubulo prossimale	blocca l'aldosterone	acidosi
AMILORIDE	Derivati di pirazinoilguanidina		blocca il riassorbimento di sodio	acidosi

generalmente è sufficiente dismettere il diuretico e la situazione torna alla normalità.

ASSUNZIONE DI BICARBONATO DI CALCIO:

veniva un tempo utilizzato nella cura delle gastriti, un eccesso di assunzione di questo composto porta a:

- incremento delle concentrazioni di bicarbonato nel sangue.
- si mobilitazione dei tamponi non bicarbonato.
- lieve compenso EMATICO.

LA RISPOSTA DELL'ORGANISMO:

IL COMPENSO RESPIRATORIO:

a causa dell'incremento del pH si innescano dei meccanismi di IPOVENTILAZIONE nel tentativo di bilanciare i livelli di bicarbonato e di anidride carbonica, l'ipoventilazione:

- da un lato incrementa l'acidità ematica.
- dall'altro porta ad un calo della pO_2 che stimola i recettori periferici: la attivazione di questi recettori provoca uno stimolo della attività RESPIRATORIA molto forte.

si innesca quindi un meccanismo CICLICO per cui il paziente passa attraverso stadi alteranti di iperventilazione e ipoventilazione.

L'INTERVENTO RENALE:

in assenza di perdita di volume, il problema viene risolto con un incremento della secrezione di bicarbonato, in caso di diminuzione del VCE si assiste a:

- innesco del sistema RAAAS.
- incremento della espulsione di protoni essenziale per:
 - riassorbire sodio.
 - riassorbire bicarbonato.
- incremento quindi della ALCALOSI metabolica.

L'intervento renale è peggiorativo.

APPROCCIO CLINICO:

in caso di ipovolemia la condizione patologica è autoalimentante e peggiorativa: La condizione di normalità viene ripristinata con il RIPRISTINO DELLA VOLEMIA tramite una infusioni di soluzione fisiologica.

SITUAZIONI MISTE:

si tratta di situazioni in cui ad una ALTERAZIONE DI TIPO RESPIRATORIO si associa una alterazione di tipo METABOLICO; queste alterazioni si distinguono in:

- concomitanti quando spingono il pH verso una medesima direzione.
- opposte quando spingono il pH verso direzioni opposte.

ACIDOSI RESPIRATORIA E ACIDOSI METABOLICA:

si tratta di alterazioni concomitanti che si manifestano con:

- calo del pH.
- incremento della pCO_2 .
- IL BICARBONATO varia in relazione alla alterazione prevalente, nello specifico:
 - acidosi respiratoria: il bicarbonato incrementa le sue concentrazioni nel tentativo

di compensare.

- acidosi metabolica: il bicarbonato cala per tamponare l'incremento di acidità

ALCALOSI RESPIRATORIA E ALCALOSI METABOLICA:

alterazioni anche in questo caso concomitanti:

- il pH chiaramente incrementa.
- la pCO_2 :
 - in caso di alcalosi respiratoria cala.
 - in caso di alcalosi metabolica resta invariata.
- il BICARBONATO invece:
 - in caso di alcalosi respiratoria diminuisce nel tentativo di compensare la alterazione.
 - in caso di alcalosi metabolica incrementa direttamente.

ACIDOSI RESPIRATORIA E ALCALOSI METABOLICA:

alterazioni in questo caso opposte, nello specifico:

- il pH varia in relazione a quale sia la alterazione prevalente.
- la pCO_2 aumenta in caso di acidosi respiratoria, non presenta alterazioni in caso di disfunzioni metaboliche.
- il BICARBONATO sale in ogni caso:
 - in caso di acidosi respiratoria incrementa il suo riassorbimento renale in forma di compenso.
 - in caso di alcalosi metabolica incrementa direttamente.

ALCALOSI RESPIRATORIA E ACIDOSI METABOLICA:

alterazioni opposte, nello specifico:

- il pH varia in relazione a quale sia la alterazione prevalente.
- la pCO_2 cala in caso di alcalosi respiratoria.
- il BICARBONATO risulta in ogni caso diminuito:
 - in forma di compenso nella alcalosi respiratoria.
 - per tamponare i protoni in eccesso nella acidosi metabolica.

	pH	pCO_2	HCO_3^-
ACIDOSI RESPIRATORIA	cala	sale	sale
ACIDOSI METABOLICA	cala		cala
ALCALOSI RESPIRATORIA	sale	cala	cala
ALCALOSI METABOLICA	sale		sale
ACIDOSI RESPIRATORIA	cala	sale	sale
ALCALOSI METABOLICA	sale		sale
ALCALOSI RESPIRATORIA	sale	cala	cala
ACIDOSI METABOLICA	cala		cala

VALORI DI RIFERIMENTO:

i parametri rilevanti a riguardo sono tre

- pH che normalmente è di 7,4 variabile nella norma entro i seguenti valori:
 - 7,35
 - 7,55
- pCO_2 che è normalmente di 40mmHg di media, nello specifico risulta:
 - 36 nel sangue arterioso.

- 44 nel sangue venoso.
- bicarbonato le cui concentrazioni ematiche normali sono di 25meq/L variabili tra:
 - 24 meq/L.
 - 26 meq/L.

LA ANALISI DEI DATI:

il dato maggiormente significativo è, a prescindere da tutto, il pH, che consente di determinare se siamo in alcalosi o acidosi, detto questo è importante, per valutare la eziologia del problema, valutare:

- LA pCO_2 che consente di determinare SE SIA O MENO PRESENTE UN COINVOLGIMENTO POLMONARE, nello specifico:
 - in caso di ALTERAZIONE RESPIRATORIA I VALORI DI pCO_2 DEVONO ESSERE CONGRUENTI CON IL pH RILEVATO: la presenza di un quadro di questo tipo certifica un coinvolgimento polmonare ma non esclude un coinvolgimento polmonare.
 - in caso di NORMALI VALORI DI pCO_2 si esclude il coinvolgimento polmonare.
 - per valori NON CONGRUENTI è necessario valutare se si tratti di un meccanismo di compenso respiratorio.
- IL BICARBONATO che consente di confermare quale sia la situazione:
 - se il problema presenta una EZIOLOGIA RESPIRATORIA le concentrazioni di BICARBONATO TENDONO A RIPORTARE I LIVELLI DEL pH ALLA NORMALITÀ, si tratta di una forma di compenso.
 - se il problema presenta eziologia METABOLICA, le concentrazioni di BICARBONATO SONO INVECE ALTERATE IN SENSO CONCOMITANTE ALLA VARIAZIONE DI pH:
 - possono essere la causa della alcalosi.
 - possono essere impiegati nel tentativo di tamponare una situazione di acidosi.

È importante ricordare in questi casi che:

- LE FORME CRONICHE DI ALTERAZIONE RESPIRATORIA TENDONO AD ESSERE MAGGIORMENTE COMPENSATE e di conseguenza i valori di bicarbonato risultano maggiormente alterati nel tentativo di ripristinare la normalità.
- LE FORME ACUTE DI ALTERAZIONE RESPIRATORIA TENDONO AD ESSERE MENO COMPENSATE: i valori di bicarbonato risultano spesso normali soprattutto se la alterazione è di origine recente.

APPLICAZIONI A DATI DI LABORATORIO:

la valutazione dei valori laboratristici per i parametri descritti va eseguita sulla base dei ragionamenti precedentemente illustrati, nello specifico si devono valutare:

- anzitutto il pH.
- quindi le alterazioni dei valori di pCO_2 .
- infine le variazioni delle concentrazioni di BICARBONATO.

alcuni esempi possono essere i seguenti:

ALCALOSI METABOLICA:

	valori	valutazione
pH	7,5	alcalino
pCO_2	50	non concorda con il pH
HCO_3^-	38	concorda con il pH

nel caso specifico abbiamo una alterazione in positivo del pH che:

- non risulta giustificata dai valori di pCO_2 che anzi risultano opposti.
- risulta giustificata dal netto incremento delle concentrazioni di BICARBONATO.

Questi valori suggeriscono che si tratti di una ALTERAZIONE METABOLICA cui è seguito un tentativo di compenso respiratorio che non ha portato però alla risoluzione del problema.

ACIDOSI RESPIRATORIA:

	valori	valutazione
pH	7,34	acidosi
pCO ₂	56	concorda con il pH
HCO ₃ ⁻	29	non concorda con il pH

nel caso specifico l'alterazione del pH è verso una acidosi e i dati suggeriscono che:

- la alterazione è respiratoria: il netto incremento della pCO₂ suggerisce una ipoventilazione.
- i valori del bicarbonato, incrementati, indicano che è in atto un tentativo di compenso renale.

ACIDOSI RESPIRATORIA E ACIDOSI METABOLICA:

	valori	valutazione
pH	7,09	acidosi
pCO ₂	50	concorda con il pH
HCO ₃ ⁻	15	concorda con il pH

il pH si presenta chiaramente decrementato:

- i dati relativi alla pCO₂ suggeriscono un coinvolgimento POLMONARE comunque presente.
- il netto calo delle concentrazioni di bicarbonato suggerisce una eziologia METABOLICA.

si tratta di una situazione MISTA CONCOMITANTE.

ALCALOSI RESPIRATORIA:

	valori	valutazione
pH	7,5	alcalosi
pCO ₂	29	concorda con il pH
HCO ₃ ⁻	22	non concorda con il pH

il pH si presenta alterato in positivo:

- i dati relativi alla Pco₂ suggeriscono un coinvolgimento respiratorio sicuramente presente.
- I dati relativi al BICARBONATO, lievemente decrementato, indicano un tentativo di compenso renale.

CONFRONTO TRA ACIDOSI RESPIRATORIA CRONICA E ACUTA:

	valori	valutazione		valori	valutazione
pH	7,34	acidosi	pH	7,26	acidosi
pCO ₂	60	concorda con il pH	pCO ₂	60	concorda con il pH
HCO ₃ ⁻	31	non concorda con il pH	HCO ₃ ⁻	26	normale

in questo caso le due situazioni presentate sono lievemente differenti tra loro:

- nel primo caso il coinvolgimento respiratorio è evidente dagli elevati valori di pCO₂ e si registra un incremento dei valori di BICARBONATO: questo indica che la alterazione è presente da un tempo sufficientemente lungo da aver innescato dei processi di compenso che hanno interessato la attività renale.

Nel secondo caso il coinvolgimento respiratorio è altrettanto evidente, tuttavia non è presente una alterazione dei livelli di BICARBONATO: questo mette in evidenza il fatto che l'alterazione è relativamente recente e non ha ancora innescato processi di compenso renale.

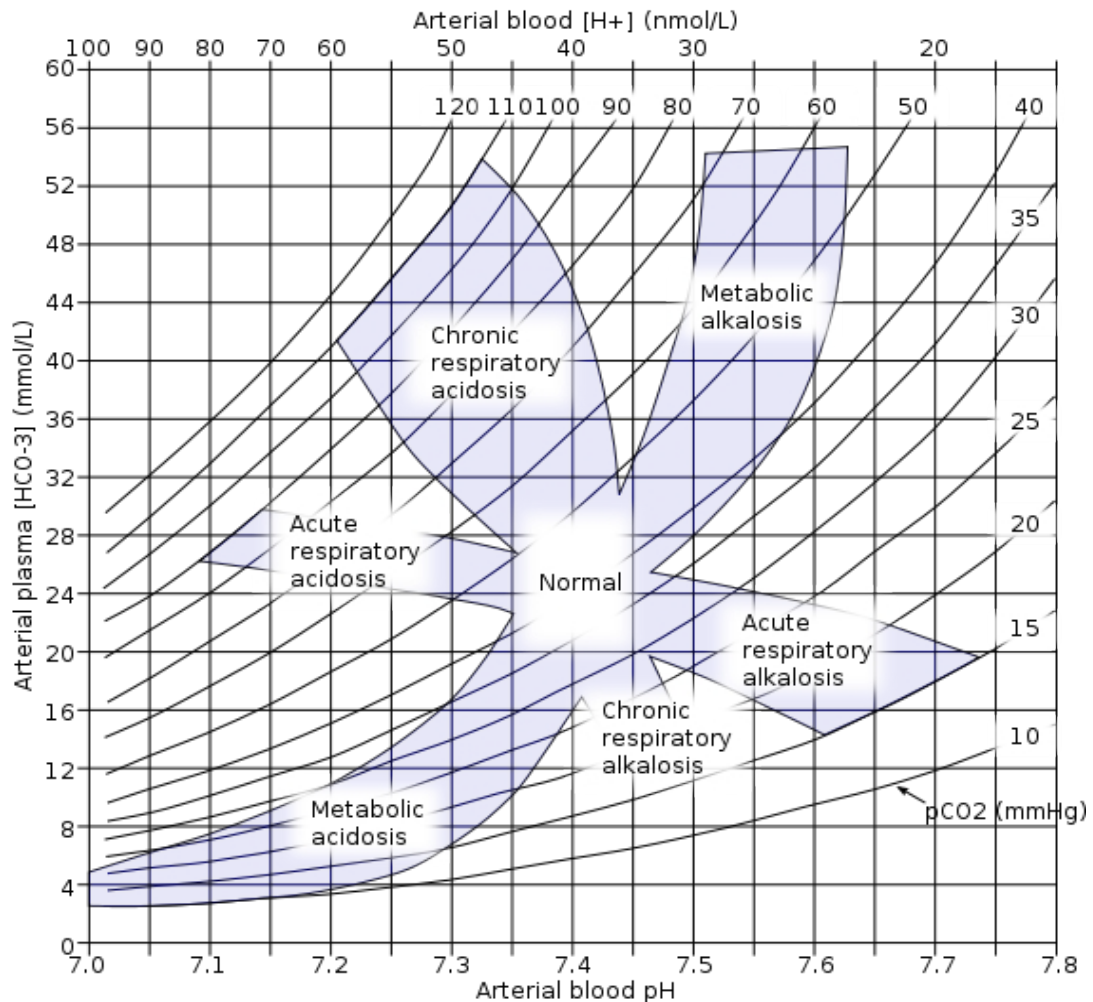
IL NOMOGRAMMA:

si tratta di un diagramma utile nella valutazione delle alterazioni acido base, tale diagramma riporta quattro grandezze:

- in ascissa i valori di pH.
- in ordinata le concentrazioni ematiche di bicarbonato.
- sulla parte superiore del grafico sono riportate delle LINEE CURVE ASSOCIATE AI

VALORI DI RELATIVI DI CO₂.

- una linea centrale corrispondente a valori di 40mmHg indica i valori normali di pCO₂.
- linee curve parallele a quella centrale indicano valori variabili di pCO₂.
- sulla parte laterale del grafico sono riportati i valori relativi all'equilibrio tra acidi e basi fissi del nostro organismo: qui si diparte una linea obliqua che attraversa il grafico e indica i valori normali relativi di equilibrio.



IPOSSIA

Con il termine ipossia si indica un calo della pressione parziale di ossigeno ai tessuti, fanno eccezione alcuni tipi di ipossia causati da una **INCAPACITÀ DEL TESSUTO DI UTILIZZARE L'OSSIGENO CHE IL SANGUE GLI FORNISCE**.

L'ossigeno presente nell'aria attraverso le vie aeree si porta agli alveoli e quindi ai globuli rossi per poi essere trasportato a livello tissutale ed essere utilizzato nella catena respiratoria. I processi necessari allo svolgimento di questo tipo di percorso sono diversi:

- **VENTILAZIONE:**
 - L'OSSIGENO PASSA NELLE VIE RESPIRATORIE.
 - GIUNGE AGLI ALVEOLI in contatto con la membrana alveolo capillare.
- **DIFFUSIONE:** per cui l'ossigeno attraversa la barriera alveolare e raggiunge il sangue.
- **TRASPORTO** l'ossigeno viene trasportato in due forme:
 - disciolto.
 - in associazione alla emoglobina.
- **PERFUSIONE** per cui l'ossigeno deve raggiungere i tessuti.
- **DIFFUSIONE TISSUTALE** per cui l'ossigeno viene rilasciato, in virtù di gradienti di concentrazione e di altri fattori, al tessuto che lo deve utilizzare.
- **UTILIZZO CELLULARE** in particolare a livello mitocondriale dove viene utilizzato come **ULTIMO ACCETTORE DI ELETTRONI NELLA CATENA RESPIRATORIA**.

VENTILAZIONE E SUE DISFUNZIONI:

Le cause di quelli che possono essere problemi di ventilazione, intesa come il processo di trasporto dell'ossigeno dall'aria all'alveolo, possono essere molto diversi e dipendere da disfunzioni delle vie respiratorie o da carenze ambientali di ossigeno.

IPOSSIA AEREA DA ALTA MONTAGNA E ADATTAMENTO:

La pressione normale dell'aria a livello del mare è di 760mmHg, a questo valore contribuiscono in particolare, semplificando, due gas:

- 79% azoto
- 21% ossigeno.

LEGGE DI DALTON:

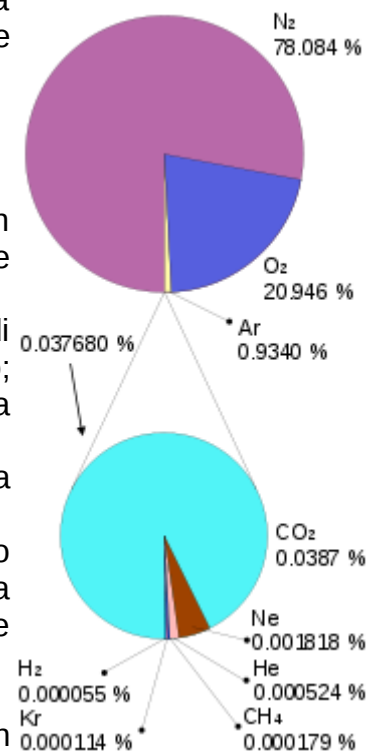
La legge di Dalton definisce che la pressione parziale di un gas in una miscela che occupa un certo volume è uguale alla pressione che il gas avrebbe se occupasse il volume medesimo.

Di conseguenza la pressione parziale di ossigeno è il 21% di 760mmHg, cioè pari a 159mmHg circa a livello atmosferico; differenze notevoli si possono riscontrare con il variare della pressione atmosferica ambientale, nello specifico:

- **A LIVELLO DEL MARE** La pressione atmosferica effettivamente di 760mmHg normalmente.
- **IN ALTA MONTAGNA** la pressione dell'aria cala in modo anche sensibile: calando la pressione complessiva della miscela cala, in rapporto, anche il valore della pressione parziale di ossigeno.

IL RUOLO DEI RECETTORI PERIFERICI:

Il calo della pressione parziale a livello atmosferico, provoca un



calo della pressione parziale alveolare:

- i chemorecettori percepiscono lo stato di bassa pressione parziale di ossigeno nel sangue.
- viene stimolata la ventilazione a livello del centro respiratorio.
- la ventilazione aumenta.
- l'aumento della ventilazione porta ad un CALO DELLA $p\text{CO}_2$.
- Il pH tende, per l'equazione di Handerson Asselach, alla alcalosi.

IL RUOLO DEI RECETTORI CENTRALI e DEL CENTRO RESPIRATORIO:

i centri respiratori sono sensibili a due fattori oltre che al calo di ossigeno nel sangue arterioso:

- variazioni di ione idrogeno DIRETTAMENTE.
- variazioni della CO_2 INDIRETTAMENTE, cioè in questo modo:
 - la ANIDRIDE CARBONICA oltrepassa la membrana ematoencefalica, lo ione idrogeno, per la sua polarità, non lo può fare.
 - si coniuga con l'acqua per dare vita ad ACIDO CARBONICO.
 - aumenta la ACIDITÀ DEL LIQUOR e LOCALE E QUESTO FAVORISCE LA VENTILAZIONE.

La iperventilazione mediata dai recettori periferici porta ad un calo dei livelli di CO_2 e dei livelli di acidità, di conseguenza si assiste a livello centrale a:

- BLOCCO DEI SEGNALI PROVENIENTI DAI CHEMOCETTORI PERIFERICI.
- CALO DELLA STIMOLAZIONE ALLA IPERVENTILAZIONE.

nel complesso quindi si assiste ad un ciclo continuo di IPERVENTILAZIONE mediata dai recettori periferici e di IPOVENTILAZIONE mediata da quelli centrali.

IL COMPENSO RENALE:

Il meccanismo di alternanza respiratoria continua a ripetersi fino a quando il RENE RIESCE AD ELIMINARE GLI ACIDI IN ECCESSO prodotti dall'incremento della CO_2 ACCUMULATA NELLE FASI DI DEPRESSIONE RESPIRATORIA E ABBASSA IL pH DEL LIQUOR, a questo punto:

- cala la sensibilità dei recettori centrali
- viene stimolato un complessivo aumento della ventilazione.

I VALORI DI pH RISULTANO in questo caso NORMALI nonostante la alterazione DEGLI IONI COINVOLTI E DELLA $p\text{CO}_2$.

MECCANISMI DI COMPENSO A LUNGO TERMINE:

consistono fondamentalmente in:

- aumento della produzione di globuli rossi: la ridotta presenza di ossigeno stimola la produzione di ERITROPOIETINA e quindi UN INCREMENTO DELL'EMATOCRITO.
- 2,3 DIFOSFOGLICERATO: elemento FONDAMENTALE per la regolazione della affinità tra ossigeno ed emoglobina, in condizioni di ipossia il 2,3 difosfoglicerato viene ricavato dalla glicolisi, caratteristicamente unica via catabolica del globulo rosso, per andare ad aderire alla subunità beta della emoglobina a livello della quale:
 - ne modifica la conformazione.
 - riduce la affinità della emoglobina con l'ossigeno.
 - rilascia più ossigeno a livello tissutale.

È importante ricordare il fatto che I MECCANISMI DI ACCLIMATAZIONE VALGONO PER UNA DETERMINATA ALTITUDINE: spostandosi ad altezze superiori, il problema si ripresenta.

LA VENTILAZIONE:



il passaggio dei GAS attraverso le vie aeree ha due funzioni fondamentali, oltre al trasporto dei gas stesso, rispetto alla meccanica respiratoria e ai processi respiratori:

- riscalda l'aria e la inumidisce.
- purifica l'aria tramite l'apparato mucociliare: il movimento mucoiliare tende a portare il muco verso le vie aeree superiori.

IL SACCO PLEURICO E LA PRESSIONE NEGATIVA:

all'interno della cavità pleurica la pressione è inferiore alla pressione atmosferica di circa 3mmHg, nello specifico possiamo dire che questo è dovuto a:

- continua contrazione dei muscoli respiratori: questi muscoli, salvo casi particolari, non si rilassano mai dopo il primo vagito.
- con lo sviluppo muscoli e ossa crescono in modo maggiormente significativo rispetto alle strutture polmonari favorendo un incremento della cavità toracica e della pressione negativa al suo interno.
- la pressione negativa viene mantenuta anche grazie alla attività linfatica che riassorbe liquidi dalle strutture pleuriche.

SI PARLA DI PRESSIONE TRANSPOLMONARE che contribuisce, in associazione al surfactante, AD IMPEDIRE IL COLLASSO DELLE STRUTTURE POLMONARI tirando il polmone verso l'esterno.

VARIAZIONI DELLA PRESSIONE TRANSPOLMONARE NEL CICLO RESPIRATORIO:

ogni atto respiratorio si compone di due fasi:

- INSPIRATORIA che inizia con la contrazione dei muscoli inspiratori quali:
 - diaframma.
 - intercostali interni.
 - eventualmente scaleno e sternocleidomastoideo.

LA CONTRAZIONE DI QUESTI MUSCOLI TENDE A AMPLIARE LA GABBIA TORACICA in questo modo AUMENTA LA NEGATIVITÀ NELLO SPAZIO PLEURICO e quindi la PRESSIONE TRANSPOLMONARE, di conseguenza:

- il polmone si distende.
- aumenta il volume intralveolare e diminuisce la pressione.
- il flusso di aria si porta verso l'alveolo.

quando le due pressioni, per l'ingresso di aria dall'esterno, si appianano, il flusso cessa.

- ESPIRATORIA che inizia al termine della precedente:
 - i muscoli inspiratori si rilassano e il polmone diminuisce in volume.
 - diminuisce la pressione transpolmonare.
 - il polmone ritorna alla sua dimensione originale elasticamente.
 - il volume intralveolare diminuisce.
 - aumenta la pressione a livello alveolare fino a valori superiori a quelli atmosferici.
 - il flusso d'aria passa dagli alveoli all'esterno.

questa fase è completamente passiva, non richiede attività muscolare specifica.

Le CONDIZIONI CHE FAVORISCONO IL RITORNO ELASTICO DEL POLMONE sono fondamentalmente:

- il surfactante.
- le componenti elastiche del polmone.

I VOLUMI RESPIRATORI:

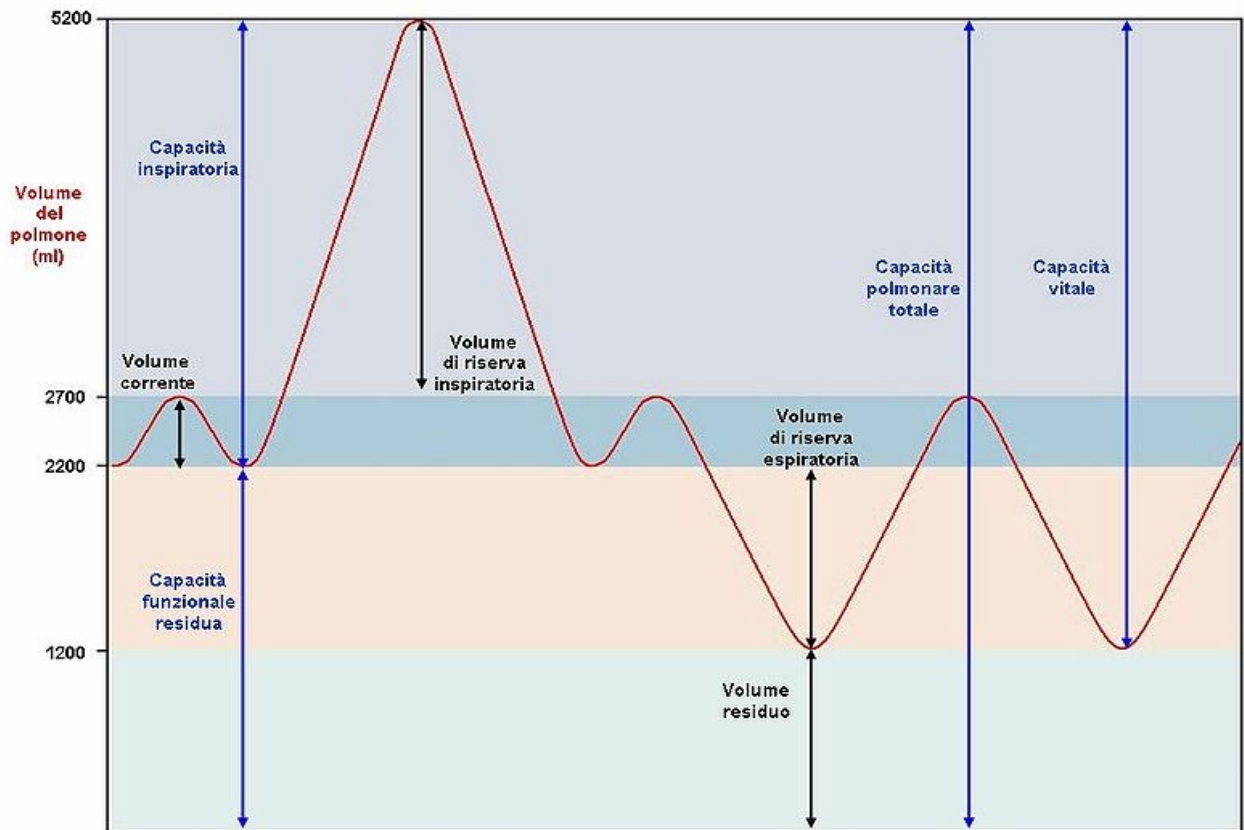
nel complesso degli atti di inspirazione ed espirazione vengono mobilitati 500ml di aria, di questi:



- 350ml partecipano allo scambio direttamente.
- 150ml occupano unicamente le vie respiratorie, lo spazio morto.

in un minuto si eseguono circa 15 atti respiratori, possiamo quindi definire i volumi di:

- VENTILAZIONE corrispondenti al prodotto di $15 \times 500\text{ml}$, cioè circa 7500ml.
- VENTILAZIONE ALVEOLARE corrispondenti al prodotto di $15 \times 350\text{ml}$ cioè circa 5250ml.



LA RITMICITÀ DELLA MECCANICA RESPIRATORIA:

la ritmicità, come accennato in precedenza, è legata a diverse afferenze convergono al centro respiratorio:

- CHEMOCETTORI PERIFERICI sensibili alla pressione parziale di O_2 .
- CHEMOCETTORI CENTRALI sensibili alla pressione parziale di CO_2 E A CALI DEL pH come accennato.
- CONTROLLO NERVOSO legato alla volontarietà del paziente.
- DOLORE che inibisce il centro respiratorio.
- ATTIVITÀ MUSCOLARE che stimola la ventilazione.

I segnali sono quindi molteplici e possono giungere dai diversi distretti dell'organismo condizionando il ritmo respiratorio sulla base delle necessità.

LA IPOVENTILAZIONE:

se la ventilazione è sotto controllo nervoso, tutto quanto danneggia la attività del centro respiratorio si traduce in una ipoventilazione:

- LESIONI A CARICO DEI CENTRI RESPIRATORI:
 - ischemiche.
 - traumatiche.
 - emorragiche.
- DEPRESSIONE A SEGUITO DELL'USO DI:

- BARBITURICI.
- NARCOTICI.
- ANESTETICI.
- ALCOL.
- APNEE NOTTURNE legate alla depressione respiratoria caratteristica della fase REM.
- APNEE VOLONTARIE che prevedono l'intervento della corteccia cerebrale.
- TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE associata a:
 - DANNEGGIAMENTO NERVOSO MIDOLLARE:
 - Un caso particolare è rappresentato dalla poliomelite: la distruzione della popolazione neuronale delle corna anteriori del midollo spinale si traduce in una ATROFIA MUSCOLARE fino al BLOCCO NEUROMUSCOLARE e la PARALISI FLACCIDA.
 - LESIONI DEI NERVI CHE TRASMETTONO L'IMPULSO, possono essere:
 - lesioni da intossicazione da metalli pesanti quali il piombo: il piombo danneggia in maniera molto significativa la mielina.
 - problemi di natura metabolica: la vitamina B12 è fondamentale per la sintesi della mielina, la carenza di VITAMINA B12 DA QUINDI SIA PROBLEMI DI ANEMIZZAZIONE CHE PROBLEMI NEUROLOGICI.
 - anticorpi che agiscono contro la mielina: un tipico esempio è SINDROME DI GUILLAIN BARRÈ che può originare da una infezione.
 - lesione della placca neuromuscolare causata, per esempio, dalla MIASTENIA GRAVIS, patologia caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi contro il recettore per la acetilcolina.
 - intossicazioni da parte di:
 - tossina BOTULINICA: si tratta di una zincoproteasi che danneggia direttamente le proteine importanti per la fusione delle vescicole contenenti acetilcolina e la membrana postsinaptica.
 - tossina TETANICA: zincoproteasi che inibisce il rilascio di neurotrasmettitori inibitori rispetto alla attività dei motoneuroni e di conseguenza IPERATTIVA I MECCANISMI COLINERGICI.
 - PROBLEMI MUSCOLARI associati a:
 - MIOPATIE di varia natura, ischemica, traumatica metabolica e infettiva: un caso particolare è rappresentato dalle glicogenosi, si tratta di patologie caratterizzate da un accumulo di glicogeno tale da provocare la riduzione delle strutture muscolari coinvolte. Questo tipo di patologia è causata dalla mancanza di MIOFOSFATASI: si tratta di un enzima fondamentale a garantire il distacco del glucosio dal glicogeno a livello del muscolo.
 - DISTROFIE: la distrofia è una malattia progressiva che porta a degenerazione della fibra muscolare e alla sostituzione della stessa con tessuto fibroso. Tra le distrofie la più nota è sicuramente la DISTROFIA DI DUCHENNE: nello specifico si tratta di una mancanza di DISTROFINA, essenziale proteina di collegamento tra la linea Z e il SARCOLEMMA. Nel complesso si assiste a:
 - DISORGANIZZAZIONE DELLE FIBRE DI ACTINA E MIOSINA.
 - DEGENERAZIONE DELLA FIBRA MUSCOLARE E MIONECROSI.
 - SOSTITUZIONE DEL MUSCOLO CON TESSUTO CONNETTIVO FIBROSO.

- **PROBLEMI A LIVELLO DELLA GABBIA TORACICA** che ne impediscono la corretta espansione:
 - CIFO SCOLIOSI: alterazione grave della geometria della colonna vertebrale.
 - FRATTURE COSTALI spesso dolorose possono compromettere una corretta espansione della gabbia toracica.
 - BLOCCO DELLA ESPANSIONE DIAFRAMMATICA DELLA GABBIA TORACICA, nello specifico ricordiamo:
 - ASCITE.
 - OBESITÀ.
 - GRAVIDANZA.
 - **PROBLEMI DI ESPANDIBILITÀ POLMONARE** che possono essere suddivisi sulla base della loro causa:
 - cause EXTRAPOLMONARI, si tratta soprattutto di problemi relativi alle strutture pleuriche:
 - IDROTORACE.
 - PNEUMOTORACE soprattutto nella sua forma di pneumotorace ipertensivo.
 - cause POLMONARI, si tratta di patologie:
 - **RESTRITTIVE** che condizionano la **ESTENDIBILITÀ DEL POLMONE**, ricordiamo:
 - edema.
 - fibrosi polmonare che può essere:
 - idiopatica.
 - successiva a condizioni di edema persistenti.
 - associata a malattie granulomatose.
 - atelectasia: condizione in cui si ha occlusione completa di una via aerea e parte del polmone, quella a valle della occlusione, resta esclusa dalla ventilazione. Nello specifico si hanno:
 - riduzione della superficie di scambio.
 - riduzione della possibilità di espansione polmonare.
 - **OSTRUTTIVE** che incrementano la **RESISTENZA DELLE VIE AEREE AL FLUSSO DI ARIA**, ne risente in maniera maggiore la **FASE DI ESPIRAZIONE**; tra esse ricordiamo:
 - bronchite cronica: definita come una tosse produttiva per almeno tre mesi all'anno per almeno due anni. La causa è legata ad uno stimolo dannoso che colpisce la mucosa respiratoria per cui si hanno:
 - iperplasia:
 - delle cellule mucipare caliciformi.
 - delle ghiandole mucipare della sottomucosa.
 - iperproduzione di muco che presenta una composizione **MAGGIORMENTE VISCOSA RISPETTO AL NORMALE** e:
 - può compromettere tutto il sistema mucociliare.
 - può portare alla sostituzione dell'epitelio ciliare con uno cubico: si parla di **METAPLASIA SQUAMOSA**.
 - l'accumulo di muco riduce il calibro della via aerea.
- il coinvolgimento è maggiormente espiratorio e la patologia coinvolge prima le medie vie poi le piccole vie respiratorie.
- asma bronchiale: si tratta di una malattia della parete bronchiale legata ad una **IPERSENSIBILITÀ** a diversi stimoli che possono essere

ALLERGENI, FREDDO, AFFATICAMENTO E SIMILI. Si manifesta con:

- broncocostrizione.
- edema della mucosa.
- iperproduzione di muco.

anche in questo caso il calibro delle vie aeree è ridotto e la respirazione compromessa principalmente nella sua fase espiratoria.

- enfisema: in questo caso viene meno l'equilibrio tra attività proteasica e antiproteasica delle strutture respiratorie e si assiste alla distruzione di parte dei setti interalveolari. Il fumo irrita la parete della mucosa provocando una REAZIONE INFIAMMATORIA, si assiste quindi a:
 - migrazione di polimorfonucleati.
 - rilascio del loro contenuto lisosomiale.
 - rilascio di ELASTASI che può danneggiare l'elastina del polmone.
 - rilascio di sostanze ossidanti.

ATTIVITÀ PROTEASICA E ANTIPROTEASICA:

normalmente l'organismo presenta alcuni enzimi antiproteasici, nello specifico l'ENZIMA ANTIPROTEASICO coinvolto in questi meccanismi è la ALFA 1 ANTITRIPSINA: quando il rapporto tra la attività proteasica della elastasi e quella antiproteasica della alfa 1 antitripsina risulta alterato a favore della prima, si ha distruzione alveolare. Questa iperattivazione proteasica provoca seri danni alle strutture alveolari le cui pareti vengono distrutte e si formano delle grosse cavità alveolari. Ricordiamo inoltre che:

- la nicotina e i fattori prodotti dai polimorfonucleati hanno la capacità di ridurre la attività della alfa 1 antitripsina.
- la nicotina stimola la degranulazione dei polimorfonucleati.

CONFRONTO TRA MALATTIE OSTRUTTIVE E COSTRITTIVE:

le malattie costrittive e ostruttive possono essere distinte tra loro a livello clinico sulla base delle variazioni dei volumi polmonari associati, nello specifico possiamo avere:

- NELLE MALATTIE RESTRITTIVE:
 - riduzione della CAPACITÀ POLMONARE TOTALE.
 - riduzione della CAPACITÀ VITALE.
 - riduzione del VOLUME DI MASSIMA ESPIRAZIONE NEL PRIMO SECONDO o VEMS. La VEMS viene espressa in forma di RAPPORTO PERCENTUALE tra il volume espulso nel primo secondo e la capacità vitale: in questo caso la variazione in negativo riguarda entrambe le grandezze, di conseguenza il rapporto varia relativamente poco.
- NELLE MALATTIE OSTRUTTIVE:
 - aumento DEL VOLUME RESIDUO in quanto la fuoriuscita dell'aria risulta bloccata.
 - riduzione della CAPACITÀ VITALE.
 - riduzione in maniera molto drastica la VEMS: in percentuale rispetto alla capacità vitale la VEMS è molto molto ridotta in quanto la disfunzione è tipicamente espiratoria.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la diagnosi differenziale si fa quindi sulla base della VEMS principalmente che risulta NEL SECONDO CASO, quello della malattia polmonare ostruttiva, ESTREMAMENTE RIDOTTA.



DIFFUSIONE:

l'ossigeno giunto a livello polmonare deve passare al sangue attraverso la barriera alveolo-capillare, nello specifico ricordiamo che:

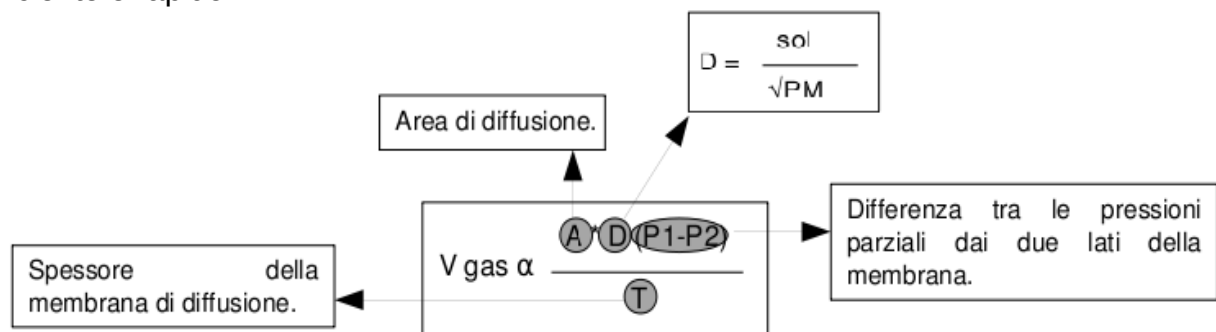
- la pressione parziale di ossigeno nell'aria è di 159mmHg.
- la pressione a livello delle vie aeree è di circa 150mmHg a causa della presenza di vapore acqueo.
- la pressione parziale di ossigeno negli alveoli cala ancora a circa 104mmHg per la presenza del volume residuo ricco di CO₂ caratteristico di queste regioni.
- il sangue arriva al polmone con una pressione di ossigeno di 40mmHg.

VI È QUINDI UN NETTO GRADIENTE A FAVORE DEL PASSAGGIO DI OSSIGENO VERSO IL SANGUE.

Il passaggio dell'ossigeno dal polmone al sangue è determinato DALLA LEGGE DI FICK secondo cui il livello di filtrazione è:

- DIRETTAMENTE PROPORZIONALE:
 - ALLA DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE.
 - ALLA SUPERFICIE DI SCAMBIO.
- INVERSAMENTE PROPORZIONALE alla distanza tra i due ambienti.

Normalmente il capillare polmonare viene percorso in CIRCA UN SECONDO DAL GLOBULO ROSSO ma già quando il sangue ha percorso un terzo del capillare, È COMPLETAMENTE OSSIGENATO: il processo di ossigenazione è quindi estremamente efficiente e rapido.



IL RAPPORTO VENTILAZIONE PERFUSIONE:

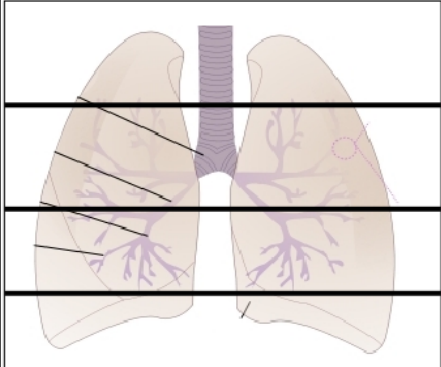
il livello di ossigenazione del sangue dipende fondamentalmente da due fattori:

- ventilazione.
- perfusione.

che devono essere, idealmente, in un rapporto di uno, paritario. Le due grandezze prese in considerazione, cioè ventilazione e perfusione, risentono in modo significativo della forza di gravità, di conseguenza:

- a livello dell'apice il rapporto è maggiore a 1.
- a livello della base il rapporto è inferiore a 1.

la situazione è in ogni caso ESTREMAMENTE DINAMICA: NEL MOMENTO IN CUI VENGA ESEGUITA UNA ATTIVITÀ FISICA, LA PARTE ALTA DEL POLMONE VIENE MAGGIORMENTE PERFUSA e il rapporto si abbassa. Lo stesso avviene in caso di ipossia a causa della vasocostrizione del circolo polmonare che incrementa la pressione arteriosa e stimola la perfusione degli apici.

	ventilazione	perfusione	rapporto	Il rapporto tra ventilazione e perfusione varia in modo significativo come emerge dall'immagine dalla base verso l'apice del polmone. Risulta significativo ricordare che a livello delle regioni diaframmatiche il rapporto tra ventilazione e perfusione si alza in quanto a causa della pressione esercitata dal diaframma stesso il flusso ematico risulta ostacolato. immagine tratta da wikipedia
	L/min	L/min	/	
	1,0	0,5	2,0	
	1,5	1,5	1	
	1,5	3,0	0,5	
	1,0	1,0	NP	
TOTALE =	5,0	6,0	0,8	

GLI SHUNT VENOSI:

fisiologicamente il sangue in arrivo al cuore sinistro si presenta LIEVEMENTE DEOSSIGENATO rispetto al sangue PRESENTE AL TERMINE DEL CAPILLARE VENOSO, questo è dovuto al fatto che:

- il circolo delle VENE BRONCHIALI si getta direttamente a livello della vena polmonare, senza essere prima ossigenato.
- il circolo coronarico fa capo IN PICCOLA PARTE al VENTRICOLO SINISTRO non al VENTRICOLO DESTRO di conseguenza parte del sangue altamente deossigenato di derivazione coronarica si porta direttamente al circolo arterioso.

per questo motivo la pressione parziale del sangue arterioso è di circa 97mmHg.

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI DIFFUSIONE:

alterazioni che possono provocare modificazioni dei processi di diffusione sono numerosi, nello specifico ricordiamo:

- MODIFICAZIONI DELLA PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO come avviene in caso di ipossia: nel momento in cui la pressione di O₂ alveolare non sia sufficientemente alta, l'ossigeno chiaramente non può filtrare attraverso la barriera alveolare.
- superficie di scambio ridotta per esempio in caso di:
 - atelectasia.
 - enfisema: in questo caso sono compromesse sia la perfusione che la ventilazione a causa della distruzione complessiva dei setti interalveolari.
 - situazioni infiammatorie che alterano la membrana alveolare e che la rendono non disponibile agli scambi gassosi.
- incremento della distanza tra il capillare e i gas superficiali:
 - fibrosi.
 - edema polmonare.

ALTERAZIONI DEL FLUSSO DI SANGUE AL POLMONE:

anche una alterazione dei flussi di sangue polmonari può provocare una ipossia legata al fatto che parte del sangue NON VIENE OSSIGENATO in quanto NON PASSA ATTRAVERSO IL POLMONE, nello specifico ricordiamo due casi:

- shunt destro-sinistro polmonare per cui il sangue passa dal versante arterioso a quello venoso a livello del piccolo circolo senza passare attraverso i capillari alveolari.

- shunt destro-sinistro extrapolmonare per cui il sangue passa dal versante venoso a quello arterioso senza passare per il cuore e per il piccolo circolo.

L'effetto definitivo è il medesimo, parte del sangue non viene ossigenato.

TRASPORTO DELL'OSSIGENO NEL SANGUE:

l'ossigeno viene TRASPORTATO nel sangue in due forme:

- DISCIOLTO FISICAMENTE, la quantità di ossigeno disciolto è determinata dalla legge di Henry:

$$C_i = K p_i$$

la concentrazione disciolta è quindi direttamente proporzionale al coefficiente di solubilità del gas e alla pressione al di sopra della miscela:

- il coefficiente di solubilità dell'ossigeno è di 0,3ml/100ml di sangue.
- le concentrazioni sono valutabili in termini di pressione parziale che, come noto, 104 mmHg.

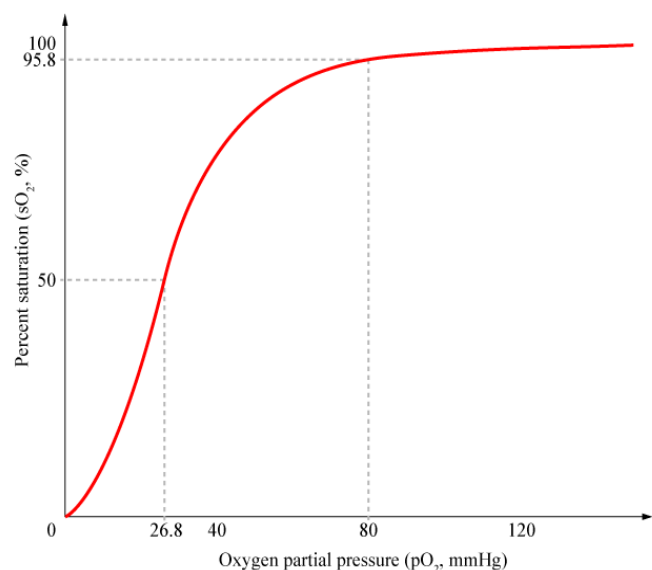
di conseguenza L'OSSIGENO DISCIOLTO È PARI A 0,3 ml di ossigeno in 100ml di sangue. Si tratta di una QUANTITÀ MOLTO PICCOLA ma fondamentale in quanto responsabile della PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO ARTERIOSA che:

- VIENE PERCEPITA DAI CHEMOCETTORI PERIFERICI e regola i processi di ventilazione quindi.
- È FONDAMENTALE PER LO SCAMBIO GASSOSO CON LA EMOGLOBINA: l'ossigeno viene prima disciolto nel sangue, quindi va a saturare la emoglobina con cui entra in contatto grazie al globulo rosso.
- MEDIANTE LEGAME CON LA EMOGLOBINA: il legame dell'ossigeno con l'emoglobina un legame chimico e NON CREA PRESSIONE PARZIALE, questo consente il PERSISTERE DI UN GRADIENTE DI OSSIGENO CHE:
 - da un lato consente il passaggio continuo del gas verso l'emoglobina in quanto il globulo rosso non si satura fintanto che l'emoglobina stessa presenta siti di legame liberi.
 - dall'altro consente il passaggio continuo di ossigeno verso il sangue dall'alveolo: l'emoglobina sottrae all'equilibrio formatosi sulla soluzione sangue dell'ossigeno che viene rimpiazzato per filtrazione dall'alveolo.

CURVA DI SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:

il rapporto tra EMOGLOBINA SATURA E PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO determina la CURVA DI SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA, possiamo dire che:

- in corrispondenza del sangue arterioso abbiamo:
 - una pO_2 di circa 97mmHg.
 - circa il 100% della emoglobina saturata.
- a livello del sangue venoso abbiamo:
 - una pO_2 di circa 40mmHg.
 - circa il 75% della emoglobina saturata.

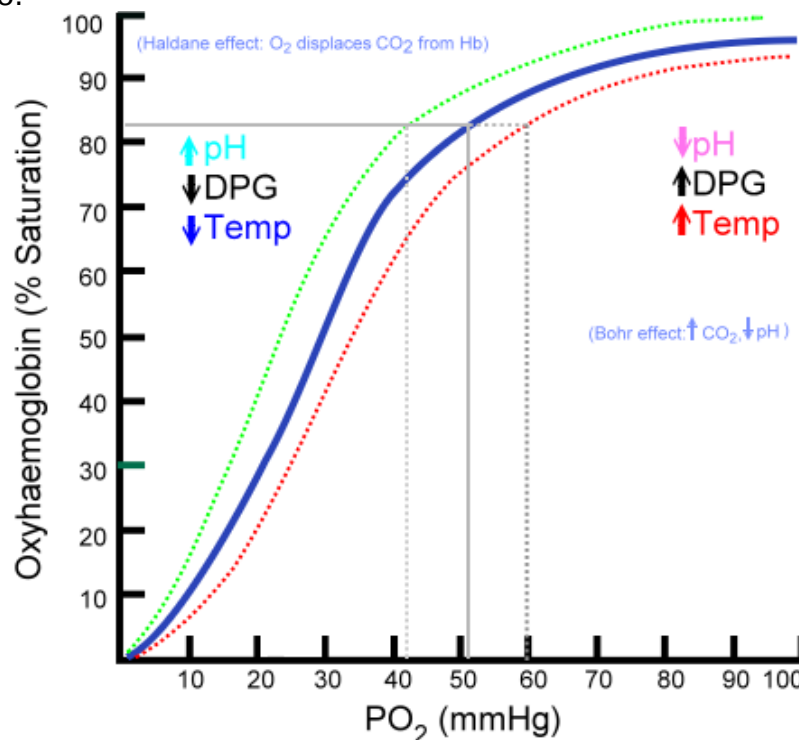


FATTORI CHE POSSONO INFLUIRE SULLA SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:

fattori che possono influire sulle capacità di trasporto dell'ossigeno da parte dell'emoglobina e quindi sulla conformazione della sua curva sono.

- **CALO DEL pH:** nello specifico si parla di **EFFETTO BOHR**. dal punto di vista metabolico è molto importante in quanto:
 - a livello periferico, dove è necessaria la cessione di ossigeno, il pH è più basso. In caso di forte alcalosi si ha una riduzione di questo effetto.
 - a livello polmonare, dove il pH è più alto, la emoglobina tende ad accumulare ossigeno. In caso di forte acidosi si ha un calo di questo effetto.
- **AUMENTO DELLA TEMPERATURA:** durante la attività muscolare si ha un incremento della temperatura che favorisce la cessione dell'ossigeno.
- **AUMENTO DEL 2,3 DPG:** in condizioni di ipossia questa molecola aumenta le sue concentrazioni eritrocitarie e si lega alla catena beta della emoglobina favorendo il rilascio di ossigeno a livello tissutale. L'emoglobina fetale non presenta la catena beta e presenta per questo motivo una elevatissima affinità per l'ossigeno che risulta:
 - fondamentale per il passaggio di ossigeno dal livello placentare a quello del circolo del feto.
 - deleteria in caso di persistenza della emoglobina fetale dopo la nascita: può rappresentare un serio problema.
- **AUMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI CO₂** che influisce in due modi sulla attività respiratoria:
 - formando i composti carbamminici con gruppi amminici degli amminoacidi basici riduce la affinità della emoglobina per l'ossigeno.
 - la CO₂ forma acido carbonico che abbassa il pH contribuendo all'effetto BOHR.

sono fattori CHE INIBISCONO LA AFFINITÀ DELLA EMOGLOBINA PER L'OSSIGENO in modo molto netto.



VALUTAZIONI QUANTITATIVE:

a livello ematico possiamo dire che:

- per ogni grammo di emoglobina, vengono trasportati 1,35ml di O₂.
- in 100 ml di sangue sono presenti circa 15g di emoglobina.

Ricordiamo quindi che:

- In 100ml di sangue vengono TRASPORTATI 20ml di OSSIGENO: di fatto il livello di concentrazione è lievemente MINORE in quanto L'EMOGLOBINA NON È MAI SATURATA AL 100% MA AL 97%, di conseguenza il valore reale, calcolato sul 97% di 15g, è di 19,5ml.
- L'ossigeno trasportato in forma disciolta nel sangue è circa 0,3ml per 100ml.

Una carenza di emoglobina quindi, influisce in modo ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVO SU LIVELLI DI TRASPORTO DI OSSIGENO NEL SANGUE.

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI TRASPORTO DELL'OSSIGENO:

condizioni di alterazione del trasporto dell'ossigeno nel sangue possono essere relative a:

- CALO DELLE CONCENTRAZIONI DI EMOGLOBINA.
- ALTERAZIONI DELLA EMOGLOBINA:
 - FORMAZIONE DI METEMOGLOBINA emoglobina non adatta al trasporto di ossigeno in quanto il ferro presente nell'eme È TRIVALENTE, ossidato, e NON TRASPORTA L'OSSIGENO, si parla di emina. In condizioni fisiologiche meno dell'1% della emoglobina totale presente in forma di metemoglobina, questo è dovuto alla presenza di REDUTTASI APPOSITE: alcune condizioni patologiche da mancanza di questi enzimi danno CIANOSI ed eventualmente INCOMPATIBILITÀ CON LA VITA.
 - INTOSSICAZIONE CON MONOSSIDO DI CARBONIO: gas inodore e incolore dotato di una ESTREMA AFFINITÀ PER L'EMOGLOBINA. La intossicazione da monossido di carbonio agisce in due modi:
 - formando al CARBOSSIEMOGLOBINA: con una affinità tanto alta, 200-250 volte quella dell'ossigeno, per l'emoglobina, anche piccole quantità di monossido di carbonio possono formare enormi quantità di carbossi emoglobina dando al sangue una colorazione ROSSO CILIEGIA. Dal punto di vista pratico ricordiamo che:
 - con una percentuale di 0-10% di CO nell'aria e concentrazioni quindi di CO inspirata minori allo 0,01%, si possono avere lievi sintomi.
 - Con una percentuale del 20-30% di CO nell'aria, cui corrispondono concentrazioni dello 0,05% di CO inspirata, si hanno sintomi maggiormente significativi.
 - Con una percentuale del 70-75% di CO nell'aria e una quantità inspirata dello 0,1% il paziente va incontro a morte rapida.
 - Avvelenamento della CATENA RESPIRATORIA.

DIFFUSIONE TISSUTALE:

l'ossigeno deve a questo punto essere ceduto a livello periferico, perché si abbia una buona ossigenazione dei tessuti, deve chiaramente essere presente una buona perfusione, anche in questo caso è la legge di Fick a determinare la qualità della diffusione del gas. Nel complesso quindi la diffusione tissutale dipende da:

- FLUSSO DI SANGUE.
- CONCENTRAZIONE DELLA EMOGLOBINA.
- AFFINITÀ DELLA EMOGLOBINA PER L'OSSIGENO.

Questi tre parametri possono essere modificati in senso sia patologico che fisiologico.



ALTERAZIONI FISILOGICHE COMUNI:

- **IPOSSIA AEREA:** provoca:
 - un incremento dei globuli rossi circolanti tramite la eritopoietina.
 - un incremento della concentrazione di 2,3DPG nel globulo rosso e quindi un calo della affinità della emoglobina per l'ossigeno.
- **LAVORO MUSCOLARE** che provoca:
 - calo del pH a livello tissutale.
 - Un incremento della CO₂.Favorendo quindi:
 - un incremento del FLUSSO legato alla azione vasodilatativa dei cataboliti.
 - un incremento della cessione periferica di ossigeno.

ALTERAZIONI PATOLOGICHE POSSIBILI:

- **DIMINUZIONE DELLA PERFUSIONE LEGATA AD UN RISTAGNO DEL CIRCOLO:** l'organismo reagisce incrementando il rilascio di ossigeno da parte della emoglobina.
- **AUMENTO DELLA AFFINITÀ DELLA EMOGLOBINA PER L'OSSIGENO** ricordiamo che alcuni tipi di emoglobina come:
 - emoglobina C.
 - emoglobina fetale.hanno una elevata affinità per l'ossigeno e questo condiziona il rilascio tissutale di ossigeno.
- **DIFFUSIONE** segue le regole dettate dalla **LEGGE DI FICH:** questo processo procede **SECONDO GRADIENTE** dalla **REGIONE CAPILLARE** verso la **CELLULA** prima e il **MITOCONDRIO DOPO** che ne è il più povero. In una condizione normale la **EMOGLOBINA PASSANDO DAL SANGUE ARTERIOSO A QUELLO VENOSO RILASCI**a quantità di ossigeno via via maggiori fino a desaturarsi completamente.

UTILIZZO MITOCONDRIALE DELL'OSSIGENO:

l'ossigeno viene utilizzato tramite la **CATENA RESPIRATORIA** a livello **MITOCONDRIALE**: tutte le cellule utilizzano in situazioni fisiologiche questo tipo di respirazione. Alterazioni della catena respiratoria possono alterare **L'UTILIZZO TISSUTALE DELL'OSSIGENO**:

- **AVVELENAMENTO DELLA CATENA RESPIRATORIA** causato da:
 - CO che blocca la citocromo ossidasi.
 - CIANURO che blocca il citocromo A2.
 - BARBITURICI che bloccano il passaggio dal NADH al citocromo B.
 - CLORANFENICOLO.
 - **CARENZA DI VITAMINA PP o PELLAGRA** che si manifesta tramite:
 - dermatite.
 - Diarrea.
 - Demenza.Risulta compromessa la produzione di NADH.
 - **GLI ORMONI TIROIDEI:** gli ormoni tiroidei provocano un netto incremento del consumo di ossigeno e una notevole dispersione della energia disaccoppiando la produzione di ATP dalla ossidazione.
 - **MALATTIE MITOCONDRIALI.**

CLASSIFICAZIONE GENERALE DELLE IPOSSIE:

come sottolineato le situazioni fisiopatologiche possono essere molto differenti tra loro, sicuramente possiamo classificare le ipossie in quattro grandi categorie:

- **SITUAZIONI CHE PROVOCANO UN CALO DELLA PRESSIONE DI OSSIGENO**



ARTERIOSA:

- calo della pressione di ossigeno aerea.
- ridotta diffusione.
- ridotta respirazione.

si parla di IPOSSIA IPOSSICA O IPOSSIA IPOSSIEMICA.

In questi casi la concentrazione di emoglobina è normale, ma risulta in PROPORZIONE DIMINUITA LA SUA SATURAZIONE.

- SITUAZIONI IN CUI LA EMOGLOBINA RISULTA RIDOTTA IN CONCENTRAZIONE, si parla di IPOSSIA ANEMICA, in una situazione come questa abbiamo:
 - pressione di ossigeno normale.
 - diminuita concentrazione di emoglobina.
 - Saturazione ARTERIOSA della emoglobina normale.
 - LA SATURAZIONE PERIFERICA e VENOSA DEL SANGUE SARÀ DIMINUITA nel tentativo di FORNIRE ADEGUATA OSSIGENAZIONE AI TESSUTI.
- IPOSSIA STAGNANTE legata ad un rallentamento del circolo, NELLA IPOSSIA STAGNANTE ABBIAMO:
 - pressione normale di ossigeno arteriosa.
 - Concentrazione e saturazione della emoglobina NORMALI a livello ARTERIOSO.
 - la saturazione venosa della emoglobina è in questo caso DIMINUITA.si tratta del caso in cui la SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA È IN ASSOLUTO LA PIÙ BASSA.
- IPOSSIA ISTOTOSSICA, in questo caso la disponibilità di ossigeno è presente, ma il suo utilizzo è compromesso:
 - la pressione parziale di ossigeno arteriosa è normale.
 - concentrazioni e saturazioni di emoglobina sono normali.
 - RISULTA INCREMENTATA LA SATURAZIONE VENOSA DELLA EMOGLOBINA: l'ossigeno non viene infatti utilizzato.

LA CIANOSI:

segno per cui la cute assume un colore violastro: la cianosi si verifica nel momento in cui LA EMOGLOBINA DEOSSIGENATA ARRIVA AL VALORE DI 5g O PIÙ PER 100ml DI SANGUE CAPILLARE; si tratta di un valore ASSOLUTO, indipendente dalla situazione.

CALCOLO DELLA SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:

normalmente:

- nel sangue arterioso precapillare abbiamo circa il 96% della emoglobina saturata, il 4% della stessa si presenta, invece, desaturato.
- nel sangue venoso postcapillare si registra la presenza di circa il 30% della emoglobina desaturata.

La media aritmetica tra i due valori dà il 17% di emoglobina NON SATURATA e corrisponde alla percentuale CAPILLARE di emoglobina non saturata.

IN SITUAZIONI FISILOGICHE QUINDI LA EMOGLOBINA NON SATURATA NEL



Fenomeno cianotico delle dita associato a fenomeno di Reynaud: vasospasmo periferico.
immagine tratta da wikipedia

SANGUE CAPILLARE È IL 17% DI 15g in 100ml, CIOÈ 2,55g.

VALUTAZIONE DELLA EMOGLOBINA NON SATURATA IN CASI PATOLOGICI:

la valutazione della quantità di emoglobina non saturata nel sangue capillare si esegue con la seguente formula:

$$[\text{Hb}] * \frac{\% \text{HbdA} + \% \text{HbdV}}{2} = [\text{Hbd}]$$

IPOSSIA IPOSSICA:

In caso di ipossia ipossica abbiamo un calo della saturazione della emoglobina A LIVELLO ALVEOLARE, di conseguenza le percentuali di emoglobina desaturata potranno raggiungere livelli:

- del 30% arteriosa
- del 60% venosa

$$15 * \frac{0,3 + 0,6}{2} = 6,75\text{g}/100\text{ml}$$

da quindi facilmente cianosi come emerge dalla formula.

IPOSSIA STAGNANTE:

varia unicamente la saturazione venosa in modo molto significativo fino a livelli anche pari a:

- 4% di saturazione arteriosa.
- 70% di saturazione venosa.

$$15 * \frac{0,04 + 0,7}{2} = 5,55\text{g}/100\text{ml}$$

abbastanza facilmente da quindi cianosi.

IPOSSIA ANEMICA:

in questo caso varia la concentrazione della emoglobina, in caso di anemia relativamente importante possiamo avere valori di saturazione:

- del 10% della saturazione arteriosa.
- del 70% della saturazione venosa.

$$10 * \frac{0,1 + 0,7}{2} = 4\text{g}/100\text{ml}$$

Accompagnate a concentrazioni che si abbassano fino a

10g/100ml.

Per quanto marcata questa ipossia NON DA MAI CIANOSI.

LA POLIGLOBULIA:

si tratta di una condizioni caratterizzata da:

- incremento delle concentrazioni di globuli rossi.
- Incremento dei livelli di emoglobina.

Si possono avere delle condizioni IDIOPATICHE come il morbo di Osler-Vaquez, in questi casi si ha una grande produzione di globuli rossi, condizioni di diversa natura sono legate ad una iperproduzione di ERITROPOIETINA. In ogni caso in situazioni come questa i valori ematici correlati alla emoglobina possono raggiungere valori ALTISSIMI:

- la saturazione arteriosa arriva al 10%.
- la saturazione venosa resta al 40%.

$$24 * \frac{0,1 + 0,4}{2} = 6\text{g}/100\text{ml}$$

MA ACCOMPAGNATE A CONCENTRAZIONI DI EMOGLOBINA DI 24g/100ml.

In questi casi condizioni di cianosi si osservano di frequente.

DIVERSI TIPI DI CIANOSI:

in linea generale possiamo distinguere due tipi di cianosi:

- **CIANOSI CENTRALE** che si verifica in tutte quelle condizioni in cui un calo della pressione di ossigeno nel sangue arterioso provoca il fenomeno, un caso tipico è la ipossia ipossiémica.
- **CIANOSI PERIFERICA** dovuta a rallentamento del circolo, viene a sua volta distinta in:
 - generale si verifica tipicamente in caso di insufficienza cardiaca.

Giordano Perin; fisiopatologia generale 3: ipossia

- locale per occlusione di strutture venose o arteriose.

CASI PARTICOLARI:

ricordiamo che:

- È SUFFICIENTE una concentrazione di 1,5g/100ml DI METEMOGLOBINA per dare UN FENOMENO CIANOTICO VISIBILE.
- Al contrario la reazione della emoglobina con monossido di zolfo a formare SOLFEMOGLOBINA diviene visibile unicamente a 5g/100ml.
- La reazione con MONOSSIDO DI CARBONIO e FORMAZIONE DI CARBOSSIEMOGLOBINA non dà fenomeni cianotici.

Nelle persone di colore la cianosi risulta visibile unicamente in determinate zone del corpo: nello specifico sulla LINGUA a livello OCULARE e EVENTUALMENTE UNGUEALE.



LE ANEMIE

La ANEMIA può essere definita come un segno, il PALLORE, che si rende evidente nel momento in cui la CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA SCENDE AL DI SOTTO DEI VALORI NORMALI.

VALORI NORMALI DI EMOGLOBINA:

risulta fondamentale nel definire la anemia ricordare che i valori normali di emoglobina sono:

- nel maschio variabili tra 13 e 18g/100ml.
- nella femmina variabili tra 12,5 e 16g/100ml.

GLI INDICI CORPUSCOLARI:

gli indici corpuscolari sono dei valori che CONSENTONO DI VALUTARE IN MANIERA MAGGIORMENTE OBIETTIVA I CARATTERI RELATIVI AI GLOBULI ROSSI; di fatto questi indici possono essere calcolati e valutati una volta noti:

- numero dei globuli rossi.
- ematocrito cioè la percentuale in volume delle componenti corpuscolate nel sangue non coagulato.
- concentrazione di emoglobina.

GLI INDICI CORPUSCOLARI SONO:

- VOLUME CORPUSCOLARE MEDIO o MCV, si tratta del rapporto tra:

- ematocrito.
 - numero dei globuli rossi.
- si esprime in fL.

i valori di riferimento per questo fattore sono:

- 82fL di minimo.
- 92fL di massimo.

con la MCV si indica un valore relativo al VOLUME del globulo rosso E, se normale, SI PARLA DI NORMOCITOSI. In situazioni patologiche o comunque alterate possiamo distinguere:

- se l'MCV risulta minore di 82fL si parla di MICROCITOSI.
- se l'MCV risulta maggiore di 92fL si parla di MACROCITOSI.

se in termini VOLUMETRICI la popolazione dei globuli rossi è molto variabile, si parla di ANISOCITOSI.

- EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA o MCHC, è data dal rapporto tra:

- concentrazione di emoglobina.
- numero di globuli rossi.

si esprime in termini di pg, I VALORI NORMALI SONO variabili tra:

- 26pg.
- 32pg.

esprime la QUANTITÀ DI EMOGLOBINA PRESENTE NEL GLOBULO ROSSO.

- CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA o MCHbC è determinata dal rapporto tra:

- concentrazione della emoglobina.
- ematocrito.

si esprime in termine PERCENTUALE e il suo valore è normalmente variabile tra:

- 32%.
- 36%.

determina fondamentalmente i grammi di emoglobina presenti in 100ml di globuli rossi impacchettati: IL VALORE È RELATIVO UNICAMENTE AL GLOBULO

ROSSO, è un termine di CONCENTRAZIONE.

Questo valore definisce la CROMIA DEL GLOBULO ROSSO, in condizioni fisiologiche si parla quindi di NORMOCROMIA. Condizioni patologiche o alterate possono portare a:

- IPOCROMIA in caso di diminuzione di questo valore sotto il 32%.
- NON SI PARLA MAI DI IPERCROMIA: un incremento della concentrazione della emoglobina nel globulo rosso non può verificarsi in quanto la proteina si trova all'interno dell'eritrocito ALL'EQUILIBRIO e di conseguenza un suo incremento in concentrazione ne provoca la precipitazione¹.

Una anemia viene generalmente caratterizzata in termini quindi di CROMIA E CITEMIA, riconosciamo due condizioni particolari quali:

- ANISOCITOSI dove i globuli rossi presentano dimensioni molto differenti.
- POICHILOCITOSI dove i globuli rossi presentano forme differenti.

Le due condizioni sono generalmente associate.

CARATTERISTICHE DI ALCUNI TIPI DI GLOBULI ROSSI:

esistono dei particolari tipi di globuli rossi che presentano conformazione peculiare, si tratta di:

- RETICOLOCITI che presentano:
 - dimensioni maggiori.
 - maggiore basofilia.

in alcune situazioni, dopo circa 7-8 giorni da donazioni o perdite di sangue dovute ad emorragie, si hanno delle alterazioni relativamente considerevoli dei livelli di reticulociti: il valore di reticulocitosi torna generalmente nella norma nell'arco di qualche giorno, ma può determinare un aumento del volume complessivo eritrocitario.

- SFEROCELLI che presentano:
 - dimensioni inferiori.
 - una maggiore concentrazione di emoglobina.

questi globuli si formano fisiologicamente con l'invecchiamento degli eritrociti normali.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE:

le anemie possono essere classificate in tre gruppi principali:

1. ANEMIA DA RIDOTTA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI.
2. ANEMIE EMOLITICHE o DA AUMENTATA DISTRUZIONE DEI GLOBULI ROSSI.
3. ANEMIE EMORRAGICHE.

ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI:

tutte le cellule del sangue hanno una origine comune a partire da una cellula staminale midollare, una riduzione della produzione di globuli rossi può essere legata a:

- RIDUZIONE DELLA CAPACITÀ DI PROLIFERAZIONE DELLA CELLULA TOTIPOTENTE: in questo caso è compromessa la produzione di tutte le cellule del sangue e si parla di ANEMIA APLASTICA.
- COMPROMISSIONE DELLA PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAZIONE della cellula staminale GIÀ ORIENTATA VERSO LA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI, si parla di APLASIA ERITROIDE PURA.
- BLOCCO DELLA PROLIFERAZIONE E MATURAZIONE DEI PRECURSORI ERITROIDI, possiamo dire che il blocco della proliferazione di queste cellule può avvenire:
 - a livello della sintesi di DNA a causa di:

¹ spesso erroneamente l'ipercromia viene riferita al valore di MCHC

- carenza di ACIDO FOLICO.
 - carenza di VITAMINA B12.
- si parla di ANEMIA MEGALOBLASTICA.
- a livello della sintesi dell'EME che può essere legata a:
 - carenza di FERRO e si parla di ANEMIA SIDEROPENICA.
 - carenza enzimatica delle vie di produzione dell'eme, si parla di ANEMIA SIDEROBLASTICA.

ANEMIE EMOLITICHE:

anemie da aumentata distruzione di globuli rossi, possono essere definite come anemie emolitiche:

- A CAUSA GLOBULARE legate cioè ad una debolezza intrinseca del globulo rosso.
- A CAUSA NON GLOBULARE.

CAUSE GLOBULARI:

possono essere fondamentalmente:

- CAUSE LEGATE A DANNI DELLA MEMBRANA DELL'ERITROCITA causate da una alterazione diretta della membrana o da alterazioni esterne.
- CARENZE ENZIMATICHE o alterazioni enzimatiche e si parla di ERITROENZIMOPATIE.
- ALTERAZIONI DELLA EMOGLOBINA tra cui distinguiamo:
 - ALTERAZIONI QUALITATIVE cioè EMOGLOBINOPATIE.
 - ALTERAZIONI QUANTITATIVE cioè TALASSEMIE.

CAUSE NON GLOBULARI:

determinate dall'ambiente, distinguiamo:

- CAUSE IMMUNITARIE per cui si possono avere:
 - anemie emolitiche da AUTOANTICORPI.
 - anemie emolitiche POST TRASFUSIONALI.
 - ittero emolitico del NEONATO ovvero ANEMIA EMOLITICA CARATTERISTICA DELLA INCOMPATIBILITÀ MATERNO FETALE.
- CAUSE NON IMMUNITARIE possono essere:
 - traumi meccanici.
 - cause fisiche.
 - cause chimiche.
 - cause infettive come la malaria.

ANEMIE POST EMORRAGICHE:

la anemia viene in questo caso distinta in ACUTA e CRONICA a seconda della quantità di sangue nell'unità di tempo che viene perduta: l'effetto sull'organismo è molto differente.

ANEMIA DA RIDOTTA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI:

ANEMIA APLASTICA:

in questo caso risulta compromessa la produzione di tutte le cellule del sangue, di conseguenza:

- IL MIDOLLO È POVERISSIMO DI CELLULE.
- IL SANGUE PERIFERICO È POVERO DI CELLULE.

si parla di PANCITOPENIA, questa condizione mette ad elevato rischio la SOPRAVVIVENZA e l'esito, fatale o meno, dipende dalla gravità della compromissione. Il midollo può essere sostituito nel caso specifico da:

- tessuto lipidico.
- cellule di altra natura.

CARATTERI DEL MIDOLLO OSSEO:

normalmente il midollo osseo risulta costituito in termini di volume da due componenti praticamente identiche, la componente connettivale di sostegno e la componente cellulare

attiva, di fatto si possono avere situazioni quali:

- IPOCELLULARITÀ con netta prevalenza delle componenti non cellulari.
- IPERCELLULARITÀ con un netto prevalere delle componenti cellulari come avviene nella policitemia.

VALORI UTILI NELLA DEFINIZIONE DEL QUADRO PATOLOGICO:

è indispensabile monitorare tutti i fattori indice utili per determinare il grado di gravità della patologia, possiamo dire che i limiti compatibili con la vita sono:

- 20.000piastine/mm³.
- 20% per quanto riguarda l'ematocrito.
- 500 i globuli bianchi/mm³.

CAUSE:

possono essere molto diverse tra loro:

- radiazioni.
- uso di antimicotici.
- uso di cloranfenicolo.
- intossicazioni con solventi di vernici.
- anemia della sindrome di FANCONI: sindrome GRAVISSIMA nella quale l'anemia è solo uno degli aspetti del quadro. La malattia di fanconi si caratterizza per una INSTABILITÀ CROMOSOMICA CONSIDEREVOLE per cui il patrimonio genetico cromosomico tende a rompersi. Di fatto si caratterizza per:
 - scarso sviluppo degli organi, soprattutto RENE E MILZA.
 - microencefalia e ritardo mentale ovviamente.
 - alterazione delle strutture ossee, in particolare RADIO E POLLICE: il radio può anche essere assente.

ANEMIA ERITROIDE PURA:

in questo caso la disfunzione riguarda unicamente la LINEA ERITROIDE, di fatto si osserva in associazione a:

- TIMOMA anche la associazione non è stata completamente chiarita.
- PRECURSORI ERITROIDI INSENSIBILI ALLA AZIONE DELLA ERITROPOIETINA.
- FARMACI E MALATTIE VIRALI: in particolare malattie virali da parvovirus, sono in linea generale REVERSIBILI.
- NEFROPATIE GRAVI a causa della perdita della produzione di ERITROPOIETINA, fondamentale alla maturazione delle CFU.

ANEMIE DA BLOCCO DELLA PRODUZIONE E PROLIFERAZIONE DEI PRECURSORI ERITROIDI:

BLOCCO DELLA SINTESI DI DNA:

le cause di un blocco della sintesi del DNA possono essere eventualmente:

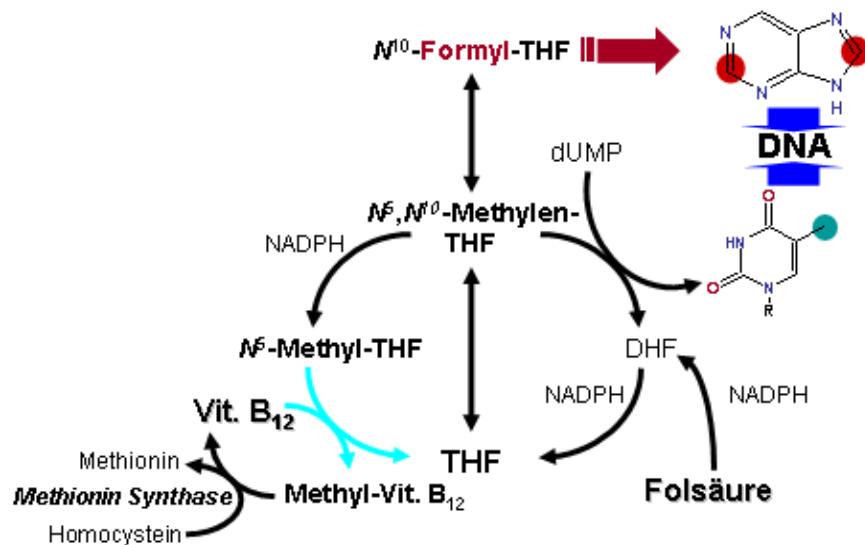
- deficienze di acido folico che si manifestano in termini abbastanza rapidi anche se sono piuttosto rare vista la sostanziale ubiquitarietà di questo elemento nei diversi cibi.
- deficiente di vitamina B12: il fabbisogno per questa vitamina è di 2-3µg al giorno. Il fegato è capace di accumulare enormi quantità di tale fattore: le riserve sono tali che deficienze di assunzione si manifestano anche a decenni di distanza dal loro inizio.

Questi due fattori sono FONDAMENTALI NEI PROCESSI DI SINTESI DEL DNA:

- L'ACIDO FOLICO è un composto attivo nella sintesi delle basi puriniche e pirimidiniche in forma di TETRAIDROFOLATO: il suo ruolo è fondamentale per il trasporto di unità monocarboniose, nello specifico trasporta un gruppo metilico trasformando l'acido desossitimidinico in acido deossitimidinico. Questo composto si

trova nell'organismo:

- in forma di TETRAIDROFOLATO.
- in forma di METIL TETRAIDROFOLATO non biologicamente attivo rispetto alla sintesi delle basi azotate, possiamo dire che la sua attivazione richiede:
 - la cessione del gruppo metilico alla OMOCISTEINA che diviene METIONINA.
 - la presenza di un MEDIATORE FONDAMENTALE cioè la METIL COBALAMINA o vitamina B12.
- LA VITAMINA B12 è fondamentale quindi a garantire la attivazione DEL METIL TETRAIDROFOLATO A TETRAIDROFOLATO: in sua assenza anche elevatissime concentrazioni di metil tetraidrofolato introdotte con la dieta non possono essere utilizzate nella sintesi del DNA.



EFFETTO DELLA DEFICIENZA:

si parla di ANEMIA MEGALOBLASTICA: la mancanza di uno dei due fattori sopra descritti genera una asincronia tra i processi di maturazione del nucleo e del citosol a favore di quest'ultimo, si forma UN ENORME GLOBULO ROSSO CHE NON SI DIVIDE. Fondamentalmente:

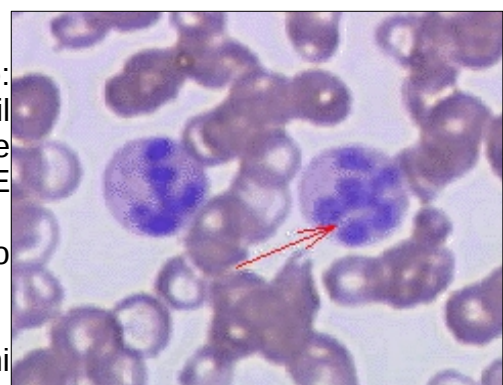
- si formano precursori eritroidi enormi.
- molti precursori eritroidi muoiono nel midollo: questo fenomeno interessa fisiologicamente il 10% dei precursori, se questa percentuale supera il 15% LA ERITROPOIESI DIVIENE INEFFICACE.

Tutti i tessuti ad alta proliferazione risentono di questo problema chiaramente, tra questi soprattutto:

- gli epiteli.
- le cellule polimorfonucleate: in queste situazioni presentano un nucleo estremamente polilobato dotato anche di 8-9 lobi contro i 5 normalmente presenti.

METABOLISMO DELLA VITAMINA B12 E SUE DISFUNZIONI:

la vitamina B12 è normalmente presente in alimenti quali CARNE, PESCE E UOVA, difficilmente quindi, in



Anemia megaloblastica caratterizzata dalla presenza di GLOBULI ROSSI INGROSSATI e POLIMORFONUCLEATI DOTATI DI NUMEROSI LOBI, aspetto particolarmente visibile nel neutrofilo indicato.

immagine tratta da wikipedia

presenza di una dieta normale, si possono verificare delle avitaminosi. Normalmente questo composto:

- viene isolato già a livello orale grazie alla azione della saliva.
- si associa ad un carrier specifico
- la proteina carrier veicola la vitamina fino all'intestino proteggendola dalla acidità gastrica.
- dalle cellule parietali dello stomaco viene prodotto un fattore detto FATTORE INTRINSECO.
- a livello INTESTINALE:
 - la vitamina B12 VIENE SEPARATA DAL SUO CARRIER.
 - la vitamina B12 LIBERA si lega al FATTORE INTRINSECO e viene veicolata a livello dell'ileo.
 - a livello della mucosa ileale si trovano i recettori per il fattore intrinseco che viene assorbito in associazione alla vitamina.
- la vitamina B12 Passa nel sangue e si lega al suo carrier ematico, la TRANSCOBALAMINA 2, viene veicolata quindi al fegato e al tessuto adiposo.

patologie specificamente associate al metabolismo di questa vitamina sono:

- **ANEMIA PERNICIOSA:** si tratta di una gastrite atrofica nella quale sono colpite soprattutto le cellule del fondo dello stomaco, questa situazione è legata sia a fattori GENETICI sia a fattori IMMUNITARI:
 - sicuramente è presente una predisposizione specifica, le popolazioni scandinave sono maggiormente soggette e sembra inoltre che il gruppo sanguigno A ne sia maggiormente colpito.
 - sono coinvolti degli anticorpi:
 - nel 90% degli affetti da anemia perniciosa è presente un anticorpo rivolto contro le cellule parietali del fondo dello stomaco.
 - nel 50% degli affetti da anemia perniciosa sono stati trovati anticorpi rivolti contro i siti di legame del fattore intrinseco a livello ileale.
- **DEFICIENZE DELLA MUTASI:** si tratta di un enzima utile alla sintesi di alcuni lipidi essenziali per il funzionamento del sistema nervoso, carenza della attività di questa via metabolica porta all'accumulo di precursori dei lipidi di membrana fino a generare dei problemi NEUROLOGICI DETTI PAZZIA MEGALOBlastica:
 - sia per deficit di mielinizzazione periferica.
 - sia per deficit di mielinizzazione della sostanza bianca nel SNC.
- **PROBLEMI DI ASSORBIMENTO ALIMENTARE:**
 - alimentazione inappropriata.
 - alterazione dell'assorbimento a livello della mucosa ileale.
 - mancanza di transcobalamina

esiste nello specifico un test per determinare se sono presenti dei problemi di assorbimento della vitamina B12 legati al fattore intrinseco, si tratta del TEST DI SHILLING:

- **PRIMA FASE:**
 - si somministra per via parenterale una dose saturante di vitamina B12: è fondamentale a saturare le riserve organiche di vitamina B12 ai fini del test.
 - si somministra una piccola aliquota di vitamina B12 marcata con cobalto radioattivo.

se l'assorbimento avviene correttamente a livello intestinale, tra le 24 e le 72 ore dalla assunzione si dovrebbe trovare NELLE URINE UNA CERTA DOSE DI RADIOATTIVITÀ, essendo tutte le riserve di vitamina B12 sature, pari al 34-36% della radioattività inizialmente iniettata: se QUESTA RADIOATTIVITÀ NON È

PRESENTE, ALLORA LA VITAMINA NON È STATA ASSORBITA.

- **SECONDA FASE**, si esegue nel momento in cui si sia apprezzato un mancato assorbimento di vitamina B12, consente di determinare se il problema sia o meno a carico del fattore intrinseco:
 - le riserve di vitamina B12 vengono nuovamente saturate con una iniezione parenterale.
 - si somministra in associazione alla vitamina B12 **MARCATA ANCHE IL FATTORE INTRINSECO**: se il problema è legato veramente alla mancata produzione di fattore intrinseco, allora sarà presente radioattività a livello delle urine.

La anemia in questo caso si presenta:

- **MACROCITICA** i globuli rossi sono enormi come accennato.
- **NORMOCROMICA** la concentrazione di emoglobina è normale, anche se aumentata la sua quantità netta all'interno del globulo.

i globuli rossi a volte sono tanto grandi da perdere in elasticità: a volte tale perdita è tanto marcata che passando attraverso le sinusoidi spleniche, questi eritrociti vengono eliminati prematuramente provocando una **EMOLISI**: **QUESTA PUÒ RISULTARE A VOLTE TANTO MARCATA DA PROVOCARE UN ITTERO.**

METABOLISMO DELL'ACIDO FOLICO E SUE DISFUNZIONI:

l'acido folico è una molecola molto complessa, si trova in natura:

- in forma vegetale come pteroil poliglutammato.
- viene assorbito come pteroil monoglutammato a livello del digiuno.
- una volta assorbito viene convertito in:
 - tetraidrofolato, al forma attiva metabolicamente nella sintesi del DNA.
 - metil tetraidrofolato la forma inattiva la cui attivazione è legata, come sottolineato, alla presenza della vitamina B12.

L'organismo **NON PRESENTA RISERVE DI ACIDO FOLICO** di conseguenza carenze di questa vitamina risultano **MOLTO GRAVI**, cause di tali carenze possono essere:

- **UNA DIETA POVERA DI FRUTTA E VERDURA.**
- **UNA AUMENTATA RICHIESTA DI ACIDO FOLICO** come avviene:
 - in corso di gravidanza.
 - in caso di incremento della avidità del midollo.
- **ALTERAZIONE DELLA MUCOSA DEL DIGIUNO** a causa di fattori:
 - infiammatori.
 - chirurgici.
- **CAUSE IATROGENE** quali:
 - metatrexato, farmaco antitumorale, interferisce con le **DIIDROFOLATO REDUTTASI** provocando l'arresto della formazione del THF.
 - Contraccettivi orali possono dare problemi nell'assorbimento dell'acido folico.
 - L'alcolismo può dare problemi di assorbimento di acido folico: in questo caso risulta problematico soprattutto lo storage dell'acido folico a livello epatico che, associato alla dieta povera caratteristica di questi pazienti, genera frequentemente avitaminosi.

EFFETTO PATOLOGICO COMPLESSIVO DELLE DEFICIENZE DI VITAMINA B12 E THF:

- **ANEMIA MEGALOBLASTICA O MEGALOCITICA NORMOCROMICA**
- **DISTRUZIONE PREMATURA DEI GLOBULI ROSSI CHE PERDONO LA LORO PLASTICITÀ.**
- **EVENTUALI DANNI NEUROLOGICI** soprattutto per deficienze di vitamina B12 come accennato

BLOCCO DELLA PRODUZIONE DI EME:

in questo caso le possibilità sono fondamentalmente due:

- mancata sintesi di EME per calo delle riserve di ferro, si parla di anemia **SIDEROPENICA**.
- impossibilità di utilizzare il ferro, si parla di **ANEMIE SIDEROBLASTICHE**.

IL METABOLISMO DEL FERRO E LA ANEMIA SIDEROPENICA:

il ferro è un metallo presente nel nostro organismo soprattutto nell'EME, il 95% del ferro viene riciclato a partire da questo composto con la distruzione del globulo rosso e solo una piccola aliquota viene perduta a causa di desquamazioni tissutali e ciclo mestruale. Il fabbisogno circa 1-2mg/die di media;

- 1mg/die per l'uomo.
- 2mg/die per la donna.

L'ASSORBIMENTO E IL METABOLISMO DEL FERRO È STRETTAMENTE CONTROLLATO, alterazioni delle concentrazioni di questo ione in positivo **SONO PERICOLOSISIME** e portano alla **EMOCROMATOSI**. L'assorbimento del ferro avviene a livello **DUODENALE**:

- il **FERRO ASSOCIATO ALL'EME** viene assorbito grazie ad uno specifico canale.
 - **IL FERRO ASSOCIATO A COMPOSTI BIOLOGICI** viene **DISSOCIATO DALLE MOLECOLE** CUI È ASSOCIATO GRAZIE ALLA **ACIDITÀ DELLO STOMACO**:
 - si produce ferro trivalente.
 - il ferro trivalente viene ridotto a **BIVALENTE**, unica forma assorbibile, per azione della **CITOCROMO C DUODENALE**.
 - il ferro passa **ATTRAVERSO UN CANALE APPOSITO PER IONI BIVALENTI** quali magnesio e altri ed entra nella **CELLULA INTESTINALE**:
 - **VIENE IMMAGAZZINATO IN QUESTO MODO**:
 - viene ossidato a ferro trivalente.
 - si lega alla apoferritina formando ferritina: il sistema della ferritina è un sistema di stoccaggio pronto uso del ferro.
 - **ESCE DALLA CELLULA INTESTINALE e**:
 - si associa alla **FERROPORTINA** che lo esporta dalla cellula.
 - viene ossidato dalla **EFESTINA**.
 - si associa alla **TRANSFERRINA**, carrier **EMATICO FONDAMENTALE**.
- ogni molecola di transferrina **LEGA DUE IONI FERRICI** trivalenti e li **VEICOLA AI SITI DI UTILIZZO** tra cui soprattutto:
- precursori eritroidi.
 - globuli rossi.

il ferro raggiunge la sua sede di utilizzo:

- un apposito recettore per la **TRANSFERRINA** si associa al complesso ferro-transferrina.
- il complesso viene endocitato in un endosoma che viene **ACIDIFICATO**:
 - **IL FERRO SI STACCA E PASSA NEL CITOSOL** e quindi:
 - può essere immediatamente utilizzato dal mitocondrio dove viene condensato con la ferroprotoporfirina IX per formare l'eme.
 - può associarsi alla apo ferritina per formare le riserve della cellula che lo riceve.
 - può associarsi alla emosiderina: si tratta di una riserva meno **MALLEABILE** e **MENO PRATICA** del ferro presente nel nostro organismo la cui attivazione avviene unicamente in caso di surplus di questo metallo.
 - **TRANSFERRINA e RECETTORE PER LA TRANSFERRINA** vengono riportati sulla membrana e riciclati.

È importante ricordare il fatto che tutti i meccanismi di ossidazione e riduzione si basano sul fatto che solo il ferro bivalente attraversa le membrane biologiche, mentre il ferro trivalente si associa alle proteine di trasporto. Valori di riferimento per queste molecole sono:

- TRANSFERRINA varia in concentrazione tra:
 - 200mg/100ml di siero
 - 400mg/100ml di siero.
- TIBC o TOTAL IRON BINDING CAPACITY: un milligrammo di TRANSFERRINA trasporta circa 1,3mg di ferro trivalente, di conseguenza si definisce LA CAPACITÀ TOTALE DI LEGARE IL FERRO o TIBC (total iron binding capacity). Il valore di questa grandezza oscilla tra:
 - 254μg/100ml.
 - 460μg/100ml.

IN CONDIZIONI FISILOGICHE SOLO 1/3 DELLA TRANSFERRINA È SATURATA DAL FERRO, questa frazione varia in base alla quantità di ferro presente nell'organismo. Un buon indice quindi è dato dal rapporto tra:

- sideremia.
- TIBC.

ESPRESSO IN PERCENTUALE che normalmente è 33,3%, un terzo.

- FERRO oscilla tra:
 - 50μg/100ml di siero
 - 150μg/100ml di sierola differenza per questo valore risulta molto marcata tra uomini e donne.
- FERRITINA che rappresenta di fatto lo stato dei depositi cellulari ma risulta, non è noto il perché, presente anche in circolo. I valori di riferimento variano tra:
 - 20ng/ml.
 - 200ng/ml.

LA CONCENTRAZIONE DI FERRITINA NEL SIERO È IN EQUILIBRIO CON LA CONCENTRAZIONE DI LA FERRITINA NEI DEPOSITI: QUANDO IL VALORE EMATICO DELLA PROTEINA SCENDE SOTTO I 10-12ng/ml, I DEPOSITI SONO FONDAMENTALMENTE VUOTI.

CONTROLLO DEI MECCANISMI DI ASSORBIMENTO DEL FERRO:

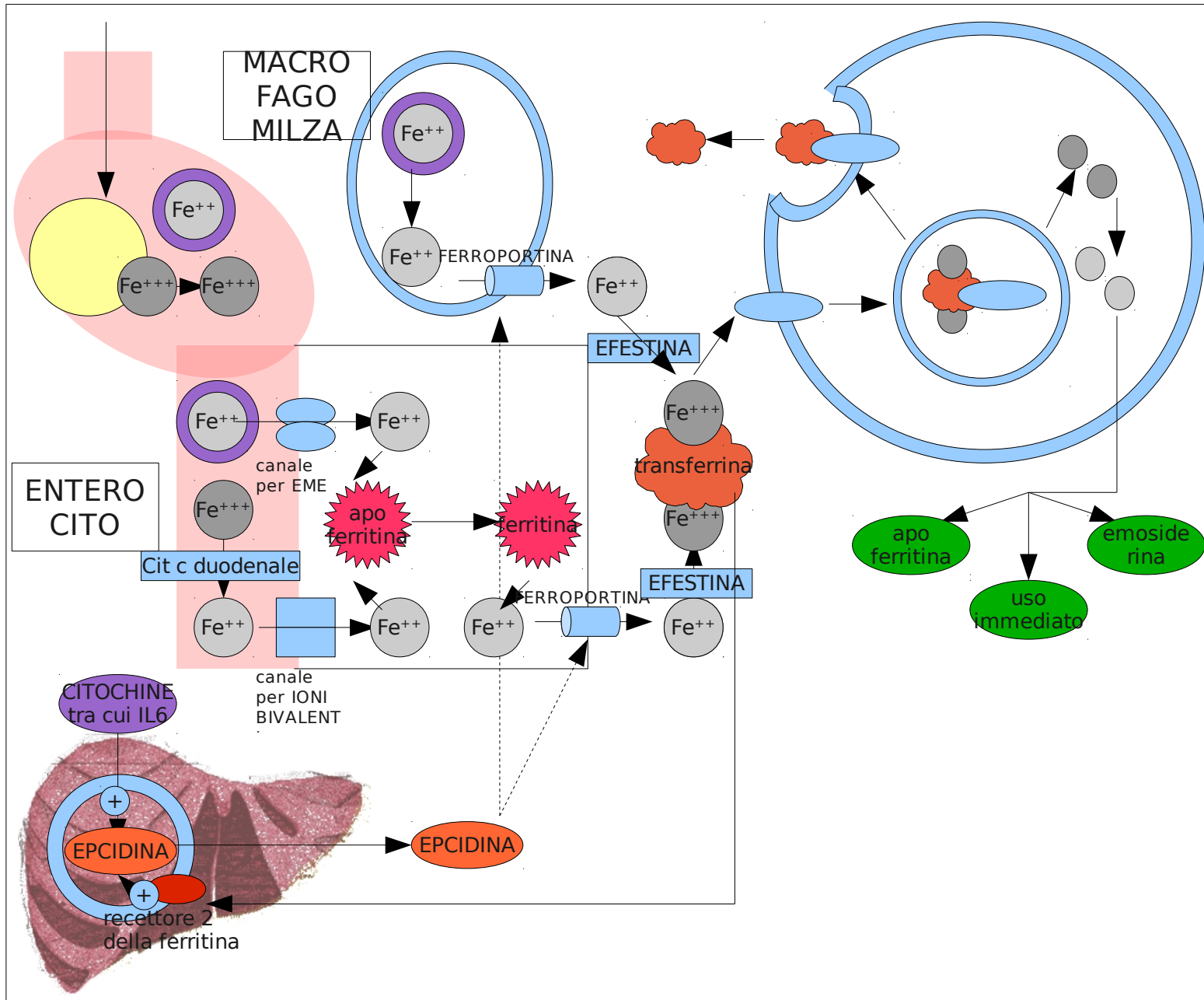
Il ferro viene assorbito in modo estremamente controllato:

- è stato scoperto recentemente UN ORMONE DEL METABOLISMO DEL FERRO O EPCIDINA che risulta a questo proposito fondamentale. Scoperta nel 2000, si tratta di una piccola molecola prodotta dal fegato e capace di controllare diversi aspetti del metabolismo dello ione in questione:
 - si lega alla FERROPORTINA INATTIVANDOLA bloccando il passaggio del ferro dall'enterocita al sangue, con lo sfaldamento della cellula intestinale viene poi perso il ferro in eccesso.
 - a livello del fegato ALMENO TRE PROTEINE hanno una capacità di controllo sulla produzione della epcidina:
 - HFE.
 - emojuvelina.
 - epcidina stessa.

la regolazione della produzione di epcidina è molto complessa:

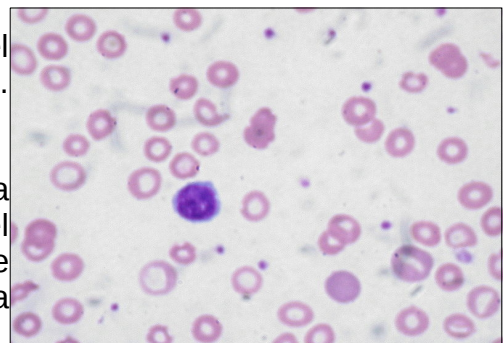
- IL RECETTORE 2 DELLA TRANSFERRINA, caratteristico DELLE CELLULE EPATICHE, PERCEPISCE I LIVELLI DI TRANSFERRINA SATURA: quando questo recettore percepisce che c'è troppa transferrina che lega il ferro, con le altre proteine manda dei segnali per la produzione di EPCIDINA,

- essenziale a bloccare l'assorbimento di ulteriori quantità di questo ione.
- in fase di:
 - ATTIVA EMOPOIESI.
 - IPOSSIA.SI PRODUCE ERITROPOIETINA che ha la capacità di INIBIRE DIRETTAMENTE LA PRODUZIONE DI EPCIDINA.
- nella infiammazione cronica, abbiamo un incremento della produzione di epcidina DOVUTA ALLA PRODUZIONE DI CITOCHINE: soprattutto la IL6 stimola la produzione di questo ormone. L'effetto soprattutto in fase di infiammazione è il seguente:
 - il ferro macrofagico derivato dal catabolismo dell'EME NON VIENE RICICLATO DAI MACROFAGI in quanto la ferroportina risulta inattiva.
 - cala l'assorbimento intestinale di ferro.di conseguenza in corso di processi infiammatori CRONICI una ANEMIA SIDEROPENICA È NORMALMENTE PRESENTE.
- A livello cellulare è molto importante un meccanismo di controllo che consente di valutare le concentrazioni delle PROTEINE IMPLICATE NEL METABOLISMO DEL FERRO: nel citosol della cellula sono presenti diversi mRNA che codificano per proteine capaci di legare nelle diverse sedi, ematica o citosolica, il ferro. LA TRADUZIONE DELL'mRNA funzionale alla sintesi delle proteine in questione DIPENDE DA DIVERSI FATTORI:
 - CALO DELLA SIDEREMIA:
 - una proteina detta ACONITASI si lega ad una specifica sequenza al 5' dell'RNA messaggero codificante per la FERRITINA e LO BLOCCA.
 - LA MEDESIMA PROTEINA si lega ad una specifica sequenza posta a livello del 3' dell'RNA messaggero del RECETTORE PER LA TRANSFERRINA E NE STIMOLA LA TRADUZIONE.
 - INCREMENTO DELLA SIDEREMIA: in questo caso il ferro si lega alla ACONITASI presente a livello degli mRNA descritti in precedenza e ne provoca il distacco. Si assiste quindi a:
 - calo della produzione del RECETTORE PER LA TRANSFERRINA.
 - incremento della produzione di FERRITINA.



il calo delle concentrazioni ematiche di ferro avvengono di fatto:

- per un calo della assunzione con la dieta.
- per una carenza relativa: un aumento del fabbisogno di ferro che non viene soddisfatto. Questo avviene tipicamente:
 - in fase di crescita.
 - in corso di gravidanza: non sempre la donna va incontro ad anemie chiaramente, ma nel caso in cui le riserve di ferro fossero scarse in partenza, una insorgenza di questa patologia risulta probabile.
- perdite ematiche croniche che passano inosservate o cui non si dà importanza:



Anemia sideropenica, ben visibile la perdita di colorazione dei globuli rossi.
immagine tratta da wikipedia

provocano un DEPAUPERAMENTO LENTO MA CONTINUO DELLE RISERVE DI SANGUE.

- problemi di produzione di acido cloridrico a livello gastrico per cui il ferro NON VIENE SEPARATO DALLE COMPONENTI CHE LO OSPITANO.
- problemi di assorbimento legati alla mucosa DUODENALE.

La anemia sideropenica si manifesta CON GLOBULI ROSSI IPOCROMICI E MICROCITICI: a seguito di un calo della assunzione di ferro la anemia si VERIFICA SOLO DOPO UN CERTO PERIODO DI TEMPO, l'organismo infatti tende ad utilizzare TUTTE LE RISERVE A SUA DISPOSIZIONE PER FAR FRONTE AL CALO DELLA ASSUNZIONE e solo quando le riserve tissutali sono nulle, comincia a calare la riserva di ferro dell'eritrone. ANEMIE SIDEROBLASTICHE:

si tratta di fenomeni di anemia legati a difetti del metabolismo del ferro, si caratterizzano per la presenza di precursori di sideroblasti ad anello dotati di ACCUMULI MITOCONDRIALI DI FERRO PERIFERICI.

La sintesi dell'EME è un processo che prevede il coinvolgimento di diversi compartimenti cellulari, nell'ordine il citosol, il mitocondrio e quindi nuovamente il citosol. Nel complesso il processo può essere riassunto in questo modo:

- MITOCONDRIO dove si formano i primi precursori.
- CITOSOL dove:
 - si forma il porfobilinogeno che condensa in un tetramero di anelli cioè
 - L'UROPORFIRINOGENO che diviene, con una serie di reazioni,
 - COPROPORFIRINOGENO.
- MITOCONDRIO dove dal COPROPORFIRINOGENO dopo alcuni passaggi si ha la formazione di PORFIRINA IX alla quale si aggiunge un atomo di ferro BIVALENTE a formare L'EME.

difetti di un qualsiasi enzima coinvolto in questa via metabolica determinano delle patologie genetiche quali le PORFIRIE PATOLOGIE DA ACCUMULO DI PRECURSORI DELL'EME: si tratta di quadri patologici di una certa gravità e che si manifestano in modo abbastanza evidente per la particolare colorazione delle urine.

forme possono essere:

- GENETICHE
- ACQUISITE che possono essere:
 - primarie.
 - secondarie legate soprattutto alla assunzione di sostanze tossiche tra cui il PIOMBO, ALCOL E CLORANFENICOLO.

i sideroblasti, essendo cellule anomale, NON GIUNGONO A MATURAZIONE E ANCHE IN QUESTO CASO LA ERITROPOIESI È INEFFICACE. Nei pazienti affetti da questo tipo di patologie si possono avere due popolazioni di globuli rossi:

- ipocromici e microcitici.
- normocromici e normocitici.

la alterazione dei processi di maturazione dell'eme è da imputarsi ad un gruppo di precursori eritroidi, non tutti.

COMPLICAZIONI COMUNI:

complicazione comune a tutte le anemie causate da difetti di sviluppo del globulo rosso sono LE INFEZIONI DA PARVOVIRUS: questi virus sono dotati di un elevato tropismo per i precursori eritroidi e, di conseguenza, provocano un calo della eritropoiesi che, sommandosi al quadro già presente, diviene molto grave.

LE ANEMIE EMOLITICHE:

la vita dei globuli rossi è, in condizioni fisiologiche, di circa 120 giorni: situazioni, insite o esterne al globulo rosso, possono ridurne la durata. Nel caso in cui si verifichi una

prematura distruzione del globulo rosso ci attendiamo:

- anemia.
- ipossia.
- produzione di eritopoietina.
- incremento del numero dei reticolociti.

Messi in atto tutti questi meccanismi di compenso:

- se il midollo è in grado di compensare la aliquota di globuli rossi perduti, allora si parla di STATO EMOLITICO COMPENSATO.
- se il midollo non è in grado di compensarne la perdita si parla di ANEMIA EMOLITICA.

È possibile determinare tramite appositi markers da quanto tempo il globulo rosso sia stato sintetizzato e, eventualmente, la causa della sua morte; il marker utilizzato per questo tipo di studio deve:

- entrare nel globulo rosso.
- distribuirsi nei globuli rossi in modo omogeneo.
- non deve entrare in altri globuli rossi a seguito della lisi del primo.

il CROMO 51 ha tutte queste caratteristiche: penetra nel globulo rosso come esavalente e una volta in esso viene ridotto a trivalente, una volta distrutto il primo, non può quindi penetrare in altri eritrociti. Giunto all'interno del globulo inoltre il composto in questione si lega alla catena beta della emoglobina senza alterarne la funzione. L'analisi del campione si esegue in questo modo:

- prima fase:
 - prelievo.
 - purificazione dei globuli rossi che vengono isolati dal plasma.
 - incubazione con CROMO 51.
 - iniezione del campione modificato nel paziente.
 - dopo alcuni minuti si esegue un ulteriore prelievo.

viene misurata la radioattività ottenuta che viene detta radioattività di riferimento. Dopo alcuni giorni si eseguono dei prelievi e si RAFFRONTANO I DATI OTTENUTI SULLA BASE DEL PRELIEVO DI RIFERIMENTO.

L'emivita del cromo 51 è 25-28 giorni: la emivita di questo elemento viene liberamente paragonata a quella del globulo rosso che è però di 60 giorni. Impostato questo paragone quindi possiamo dire che SE IL DIMEZZAMENTO DELLA RADIOATTIVITÀ AVVIENE IN UN TEMPO INFERIORE AI 25 GIORNI, SIGNIFICA CHE IL GLOBULO ROSSO VIENE DISTRUTTO PREMATURAMENTE.

- seconda fase utile a determinare la natura del problema, si esegue fondamentalmente una iniezione di globuli rossi marcati del paziente in un'altra persona con sangue compatibile, di fatto:
 - se la distruzione anticipata avviene in ogni caso, il problema sarà da imputare al globulo rosso stesso.
 - se la vita del globulo rosso risulta normale, allora il problema sarà da imputarsi alle condizioni di vita del globulo rosso.

In linea generale possiamo dire che l'emolisi avviene:

- in situazioni patologiche particolari a carico dei macrofagi splenici ed epatici: si parla in questo caso di EMOLISI EXTRAVASCOLARE.
- in altre situazioni patologiche la lisi può avvenire a livello del vaso sanguigno stesso E SI PARLA DI EMOLISI INTRAVASCOLARE.

La sede della distruzione e la sua entità dipendono fondamentalmente dal tipo di danno che viene arrecato al globulo rosso:

- IgG: in questo caso, non essendo possibile l'innescò del complemento

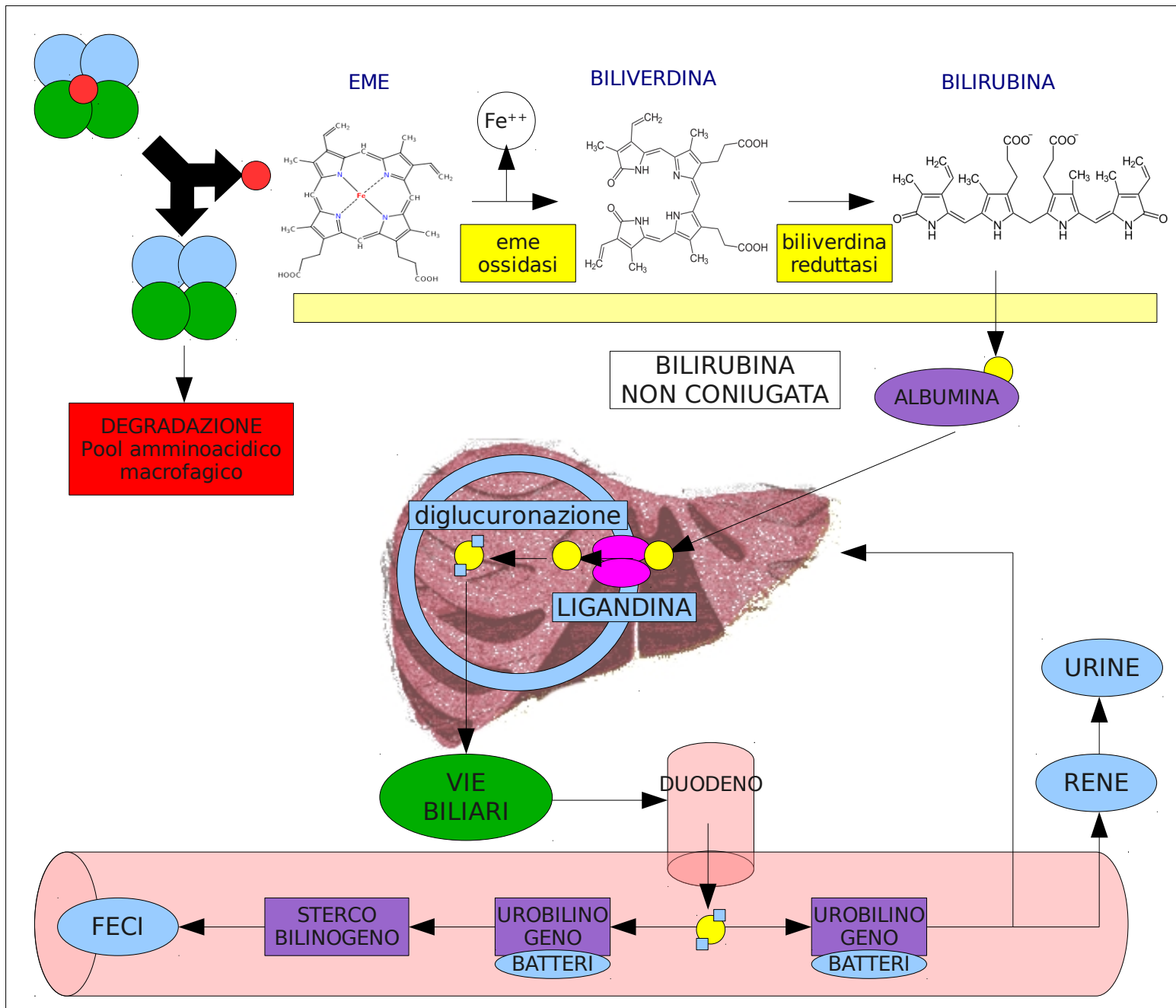
generalmente, avviene una emolisi extravascolare a livello SPLENICO dove i macrofagi presentano recettori appositi.

- COMPLEMENTO: la emolisi avviene a livello EXTRAVASCOLARE EPATICO per azione del recettore per il c3b.
- MEGALOBLASTI intervengono in questo caso i macrofagi splenici in quanto al livello delle sinusoidi spleniche il flusso rallenta tanto da rendere possibile l'aggressione del globulo rosso da parte dei macrofagi.
- IgM e complemento: la emolisi avviene nei vasi sanguigni in modo molto rapido.

FISIOPATOLOGIA DELLA EMOLISI:

possiamo dire che:

- i globuli rossi invecchiati o che presentano delle alterazioni, vengono FAGOCITATI: questo processo avviene fisiologicamente per i globuli rossi invecchiati ma in casi patologici può raggiungere percentuali tali da determinare una anemia. Una volta fagocitato il globulo rosso e quindi l'emoglobina in esso contenuta:
 - le globine si staccano e vanno a far parte del pool amminoacidico del macrofago a seguito della digestione.
 - l'EME viene aperto:
 - viene rilasciato il ferro: il ferro esce dal macrofago tramite la ferroportina e viene immediatamente ossidato da bivalente a trivalente dalla ceruloplasmina; si lega alla transferrina e viene veicolato nel sangue.
 - Viene liberata la BILIVERDINA che viene ridotta a BILIRUBINA e lascia il macrofago: essendo liposolubile, la molecola in questione si associa alla albumina e viene veicolata al fegato.
- smaltimento della BILIRUBINA:
 - a livello epatico la BILIRUBINA VIENE RILASCIATA DALLA ALBUMINA E LEGATA ALLA LIGANDINA, molecola carrier degli epatociti.
 - La bilirubina viene veicolata al reticolo endoplasmatico dove si associa all'acido GLUCURONICO e subisce un processo di DIGLUCURONAZIONE divenendo IDROSOLUBILE.
 - passa nei canalicoli biliari.
- LA BILIRUBINA assieme ai sali biliari, PASSA NELL'INTESTINO dove:
 - viene trasformata in UROBILINOGENO, di questo:
 - una parte viene trasformata in STERCOBILINOGENO e quindi ossidato a STERCOBILINA in contatto con l'aria per essere poi ELIMINATO CON LE FECEI.
 - Una parte dell'urobilinogeno VIENE RIASSORBITA.
 - una parte prende la CIRCOLAZIONE GENERALE e ossidata a UROBILINA per essere eliminata con le URINE.



EMOLISI EXTRAVASCOLARE:

la bilirubina fisiologicamente si trova nel sangue in forma:

- liposolubile o non coniugata.
- Idrosolubile o coniugata, associata cioè all'acido glucuronico.

possiamo dire che:

- la BILIRUBINA TOTALE varia in concentrazione tra 1 e 1,2mg/100ml di siero.
- la bilirubina:
 - NON CONIUGATA non associata all'acido glucuronico, è la gran parte della bilirubina totale.
 - CONIUGATA associata cioè alla albumina, varia in concentrazione da 0 a 0,3 mg/100ml di siero.

La bilirubina coniugata e non coniugata possono essere definite anche rispettivamente

diretta e indiretta sulla base della REAZIONE DI VAN DER BERGH:

- si aggiunge al siero un diazocomposto: reagendo con la bilirubina presente nel campione, dovrebbe dare una colorazione.
- si aspetta:
 - se nel campione è presente della BILIRUBINA CONIUGATA O DIRETTA si sviluppa una positività immediata alla reazione.
 - Nel caso in cui sia presente BILIRUBINA NON CONIUGATA O INDIRETTA non si sviluppa nessuna colorazione. In questo caso si preleva altro sangue e al campione di siero si aggiungono:
 - prima metanolo.
 - quindi il diazocomposto.

IL METANOLO RENDE SOLUBILE LA BILIRUBINA NON CONIUGATA e rende quindi POSSIBILE LA REAZIONE DI VAN DER BERGH, il campione si colora.

Normalmente a livello ematico si valutano la BILIRUBINA TOTALE e la BILIRUBINA DIRETTA per ottenere poi il valore della bilirubina indiretta per sottrazione.

La distruzione di globuli rossi, a prescindere dalla sede di distruzione intra od extravascolare, porta ad un INCREMENTO DELLA BILIRUBINA CIRCOLANTE CHE SPESSO IL FEGATO NON È IN GRADO DI SMALTIRE, di conseguenza:

- AUMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA INIZIALMENTE.
- AUMENTA LA BILIRUBINA CONIUGATA CON IL TEMPO.

si parla in questo caso di ITTERO PREEPATICO, non dovuto a disfunzioni epatiche ma a problemi specifici².

EFFETTO DELLA BILIRUBINA:

- l'accumulo ematico della bilirubina fino a livelli di 3-5mg/dl, porta di fatto ad una caratteristica colorazione giallastra della cute detta ITTERO, si tratta della manifestazione maggiormente evidente di questa patologia.
- La bilirubina NON CONIUGATA È TOSSICA PER IL TESSUTO NERVOSO:
 - la tossicità di questo composto può divenire pericolosa soprattutto per IL NEONATO: dopo la nascita, venendo meno il contatto placentare madre feto, la bilirubina prodotta dall'organismo viene smaltita unicamente dal fegato del neonato dove il meccanismo di GLUCURONAZIONE NON È ANCORA COMPLETAMENTE MATURO.
 - Un caso molto più grave è rappresentato dalla malattia EMOLITICA DEL NEONATO dove le IgG prodotte dalla madre contro il gruppo Rh del bambino, cosa che avviene ovviamente unicamente in caso di incompatibilità alla seconda gravidanza, PROVOCANO UNA EMOLISI MOLTO IMPORTANTE che porta alla formazione di enormi quantità di bilirubina.

In questi casi si esegue una TERAPIA RADIANTE AL FINE DI DEGRADARE LA BILIRUBINA PRESENTE IN CIRCOLO: tale composto NON DEVE PASSARE NELL'ENCEFALO E DEPOSITARSI A LIVELLO DEI GANGLI DELLA BASE, se questo si verifica, si arriva al KERNICTERUS, il deposito cioè di bilirubina, sfuggita al legame con la albumina, a livello dei gangli della base e dell'ippocampo la cui funzione risulta compromessa.

EMOLISI INTRAVASCOLARE:

2 le possibili cause di ittero sono numerose:

- per esempio il fegato potrebbe non essere in grado di operare la captazione o la glucuronazione, si parla di ITTERO EPATICO; aumenta la bilirubina non coniugata.
- può essere presente inoltre un difetto meccanico dei canalicoli biliari, in questo caso la bilirubina, aumenta la bilirubina coniugata, si parla ancora una volta di ittero epatico,
- il fegato lavora bene, ma la bilirubina coniugata non passa nell'intestino per occlusione del coledoco, una colestasi extraepatica, quindi aumentano la totale e la coniugata, si tratta di un ITTERO POSTEPATICO.

in questo caso la DISTRUZIONE avviene ALL'INTERNO DEL VASO SANGUIFERO e:

- l'emoglobina si porta al di fuori del globulo rosso e DIMERIZZA.
- i dimeri sono captati da un carrier, la APTOGLOBINA: il legame tra APTOGLOBINA E EMOGLOBINA è estremamente specifico e questa proteina ha una funzione fondamentale nel proteggere l'organismo dall'effetto della emoglobina libera.
- Il complesso APTOGLOBINA-EMOGLOBINA viene captato dalle cellule del KUPFER a livello epatico.

La cellula del kupfer si occupa poi di liberare ferro e bilirubina non coniugata.

EFFETTI DI UNA EMOLISI INTRAVASCOLARE GRAVE:

nel momento in cui la emolisi raggiunga livelli significativi gli effetti saranno molteplici:

- SI FORMA EME FERRICO O EMINA che:
 - si lega ad uno specifico carrier detto EMOPESSINA.
 - il dimero formatosi viene eliminato:
 - dagli epatociti.
 - dai macrofagi epatici.

Questo avviene in maniera abbastanza rapida: IL FINE È QUELLO DI EVITARE CHE EMOGLOBINA SI ACCUMULI IN CIRCOLO.

- In caso di emolisi MOLTO GRAVE, incrementa la emoglobina circolante, questa presenta effetti deleteri:
 - viene filtrata a livello renale.
 - riassorbita come una qualsiasi proteina.

Tutto questo avviene fintanto che la capacità di assorbimento tubulare permane sufficiente a compensare il flusso di emoglobina, nel momento in cui tale capacità venga superata, avremo EMOGLOBINURIA. Inoltre quando l'emoglobina viene assorbita dalle cellule tubulari:

- la parte GLOBINICA va incontro al consueto metabolismo di degradazione.
- IL FERRO SI ACCUMULA IN SEDE FORMANDO DEPOSITI DI EMOSIDERINA DANNEGGIANDO LA CELLULA TUBULARE: complessi di emosiderina si possono ritrovare a livello delle urine.
- A LIVELLO LABORATORISTICO:
 - Complessivamente potremo trovare a livello ematico:
 - bilirubina che porta eventualmente all'ITTERO.
 - emoglobina circolante.
 - incremento delle concentrazioni di LDH LEGATE ALLA EMOLISI DEL GLOBULO ROSSO.
 - Complessivamente potremo trovare a livello delle urine
 - depositi di emosiderina.
 - Emoglobina.
- EFFETTO SULL'ENDOTELIO:
 - L'emoglobina reagisce in modo molto significativo con l'OSSIDO NITRICO, vasodilatatore fondamentale prodotto dalle cellule endoteliali, producendo:
 - METEMOGLOBINA, cioè emoglobina CON FERRO TRIVALENTE.
 - UN NITRATO.
 - sottrae OSSIDO NITRICO AL CIRCOLO e ne LIMITA LA PRODUZIONE: il globulo rosso danneggiato ed emolizzato libera un enzima, la arginasi, che SOTTRAE ARGININA ALLA SINTESI DELL'OSSIDO NITRICO tramite NOS.
 - EMOGLOBINA ED EME FERRICO HANNO UN EFFETTO PROINFIAMMATORIO sull'endotelio, questo rende:
 - maggiormente adesivo l'endotelio rispetto a globuli rossi e cellule bianche.
 - Attivi i processi di coagulazione endotelio mediati.

EZIOLOGIA DELLA ANEMIA EMOLITICA:

- CAUSE INTRINSECHE al globulo rosso.
- CAUSE ESTRINSECHE al globulo rosso.

- **PROBLEMI DI MEMBRANA:** il globulo rosso ha una forma a disco biconcavo il cui mantenimento è essenziale a garantirne un corretto funzionamento. La membrana del globulo rosso presenta le caratteristiche tipiche di tutte le membrane biologiche ma si associa in particolare a proteine strutturali essenziali:

- Una proteina DEL CITOSCHELETRO cioè la SPECTRINA: questa proteina risulta costituita di due subunità, una alfa e una beta, associate tra loro a formare dei dimeri e quindi complessate a formare dei tetrameri.

- ANCHIRINA e proteina DELLA BANDA 4-2 associano la spectrina alla proteina della banda 3.

Carbohydrate

Band 3

Glycophorin

Ankyrin

Band 4.1

Adducin

Band 4.9

Lipid bilayer

Spectrin dimer

Tropomyosin

Actin

- **SFEROCITOSI EREDITARIA:** sono diverse le alterazioni che provocano i quadri

patologici caratteristici della SFEROCITOSI EREDITARIA, si tratta di fatto di alterazioni dei rapporti tra:

- SPECTRINA.
- PROTEINA DELLA BANDA 3.

La conseguenza di queste alterazioni è di fatto una INSTABILITÀ DELLA MEMBRANA CHE SI DESQUAMA, parti della membrana del globulo si distaccano e vengono perdute: il globulo rosso tende ad assumere una forma SFERICA E POCO PLASTICA tanto che i macrofagi splenici facilmente li fagocitano. Si formano quindi:

- anemia.
- splenomegalia: a volte per evitare le conseguenze molto gravi della ANEMIA la MILZA VIENE RIMOSSA.

Alla osservazione microscopica IL GLOBULO ROSSO RISULTA:

- SFERICO.
- PRIVO DI ALONE CENTRALE.

La ereditarietà si presenta:

- nel 75% dei casi si registra di tipo AUTOSOMICO DOMINANTE.
- nel restante 25% dei casi la trasmissione è legata alla presenza di un doppio difetto, si parla di eterozigosi composta.
- ALTRE PATOLOGIE associate a disfunzioni di membrana possono essere:
 - ellissocitosi con produzione di globuli rossi ad ellisse, è dovuta ad alterazioni della espressione della SPECTRINA.
 - stomatocitosi con produzione di globuli rossi a scodella, si caratterizza per la presenza di emazie disidratate che assumono forme particolari.

PATOLOGIE ACQUISITE come la EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA: si tratta di una patologia associata in questo caso ad UNA IPERSENSIBILITÀ DEI GLOBULI ROSSI ALLA AZIONE DEL COMPLEMENTO in quanto MANCANO ALCUNE PROTEINE FONDAMENTALI AD EVITARNE LA ATTIVAZIONE.

- in una cellula staminale avviene una mutazione per cui viene meno la attività di un enzima utile alla costituzione di un'ancora lipidica fondamentale all'ancoraggio di proteine quali:
 - CD55 che inibisce la attivazione della C3 CONVERTASI.
 - CD59 che impedisce l'associazione alla membrana del complesso C5-C9.
- Generalmente SOLO UNA PARTE DEI GLOBULI ROSSI risulta SENSIBILE AL COMPLEMENTO.
- DURANTE LA NOTTE a causa di un leggero abbassamento del pH associato al rallentamento della respirazione caratteristico del sonno, il complemento risulta IPERATTIVATO e si assiste ad una CRISI EMOLITICA SIGNIFICATIVA che si manifesta al mattino con emoglobinuria.

Sembra che la presenza di questa mutazione sia favorita dall'insorgere di patologie autoimmuni dirette contro il GPI, l'ancora lipidica che in questi pazienti risulta insufficiente: i globuli rossi ricchi in questo composto morirebbero quindi per lisi anticorpo mediata così come i loro precursori, mentre i globuli rossi che non esprimono questo lipide risulterebbero favoriti. Questa ipotesi spiegherebbe l'elevato grado di associazione tra questa malattia e la APLASIA MIDOLLARE. La causa effettiva della morte di questi pazienti è la ipercoagulabilità del sangue e quindi l'insorgenza di fenomeni di trombosi, nello specifico:

- la assenza di alcune molecole ancorate a GPI caratteristiche delle piastrine provoca una ipersensibilità delle stesse.

- L'incremento dei livelli di emoglobina libera sequestrano ossido nitrico e ne inibiscono la sintesi provocando i danni caratteristici del vasospasmo.

SITUAZIONI MISTE COME LA ACANTOCITOSI si tratta di un problema legato al metabolismo del colesterolo e dei lipidi per cui I GLOBULI ROSSI PRESENTANO UNA SERIE DI PROBLEMATICHE CHE SI MANIFESTANO CON LA FORMAZIONE DI ESTROFLESSIONI DELLA MEMBRANA PLASMATICA. Questa particolare patologia si associa a:

- condizioni ereditarie per cui manca una proteina APO-B fondamentale all'assorbimento di acidi grassi a catena lunga a livello intestinale. In questo caso si associa a STEATORREA.
- patologie a carico del fegato: viene compromessa in questo caso una corretta formazione di LIPOPROTEINE.

IN ENTRAMBI I CASI SI HA UNA MODIFICA DEI LIPIDI DI MEMBRANA DEL GLOBULO ROSSO CON UN NETTO INCREMENTO DEL COLESTEROLO CHE RENDE LE MEMBRANE MAGGIORMENTE RIGIDE.

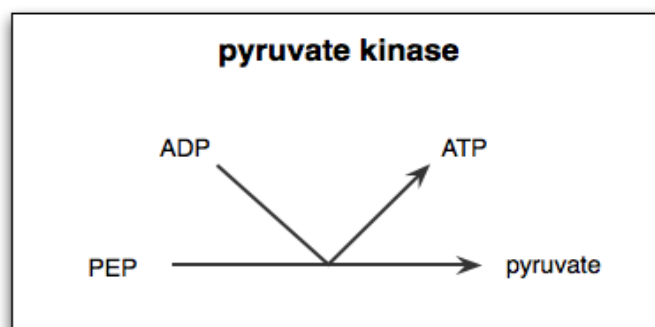
- ERITROENZIMOPATIE, il globulo rosso presenta un pool enzimatico relativamente ristretto, le disfunzioni possono quindi interessare:

- GLICOLISI.
- SHUNT DEI PENTOSO FOSFATO.

SEPPUR ESTREMAMENTE SEMPLICI QUESTE DUE VIE POSSONO RISULTARE ALTERATE IN MODO SIGNIFICATIVO con conseguenze molto gravi.

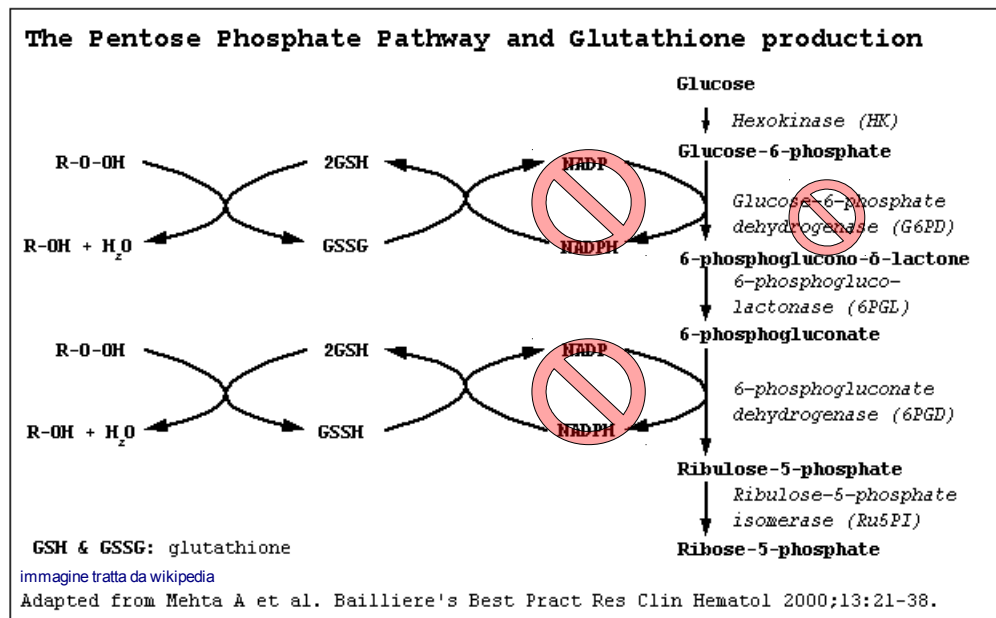
Tra le disfunzioni più comuni ricordiamo:

- **ALTERAZIONI DELLA PIRUVATO CHINASI**: si tratta dell'enzima che catalizza la parte finale della reazione glicolitica, la trasformazione cioè del fosfoenolpiruvato in piruvato, producendo UNA DELLE DUE MOLECOLE DI ATP DERIVATE DA TALE VIA METABOLICA. Una disfunzione di questo enzima nel globulo rosso, dove non sono presenti altre fonti di energia, PORTA AL DIMEZZAMENTO DELLE RISERVE ENERGETICHE quindi l'eritrocita:
 - perde la funzionalità delle pompe.
 - può andare incontro a:
 - LISI per perdita del controllo sul metabolismo idrico.
 - IRRIGIDIMENTO DELLA MEMBRANA associato all'INGRESSO DI CALCIO INCONTROLLATO NEL GLOBULO ROSSO, si manifesta con la formazione di SPIKES: si parla DI ECHINOCITI.



- **ALTERAZIONI DELLA GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI**: per difendersi dai radicali liberi il globulo rosso utilizza il sistema del GLUTATIONE, tale composto va incontro a processi di ossidazione ogni qualvolta elimina un radicale e, per poter essere utilizzato nuovamente, deve essere nuovamente ridotto,

FONDAMENTALE PER CATALIZZARE QUESTA REAZIONE È L'NADPH. L'NADPH nel globulo rosso soprattutto, deriva dalla VIA DEI PENTOSO FOSFATO grazie in particolare alla attività della GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI: questo enzima catalizza la reazione che dal glucosio sei fosfato porta al sei fosfogluconato sfruttando come cofattore il NADP che



I difetti della glucosio sei fosfato deidrogenasi noti sono numerosissimi e sappiamo che tale enzima risulta codificato da un gene posto sul cromosoma X. Fisiologicamente esistono due varianti di questa proteina:

- G6PD A comune tra i bianchi.
- G6PD B comune tra i neri.

Le differenze sono riscontrabili a livello ELETTRIFORETICO ma fisiologicamente possiamo dire che l'unica differenza sta nel fatto che la G6PD B presenta una maggiore efficienza anche con l'invecchiamento.

VARIANTI PATOLOGICHE DELLA G6PD:

- A: i globuli rossi giovani hanno una attività enzimatica normale che però diminuisce BRUSCAMENTE CON IL PASSARE DEI GIORNI. I globuli rossi giovani sono in grado di difendersi, quelli più vecchi no e vengono semplicemente distrutti.
- GLUCOSIO SEI FOSFATO DEIDROGENASI DEFICIENZA VARIANTE MEDITERRANEA: in questo caso la deficienza è manifesta direttamente alla nascita del globulo rosso.

AGENTI OSSIDANTI COINVOLTI possono essere:

- FARMACI come gli antimalarici.
- CELLULE INFIAMMATORIE che producono sostanze ossidanti.
- FAVISMO: il catabolismo della fava porta alla produzione di sostanze ossidanti pericolosissime soprattutto per i globuli rossi.

Questi agenti ossidanti possono agire a livello di:

- perossidazione lipidica.
- ossidazione dei gruppi SH a livello delle proteine di membrana.
- l'emolisi è prevalentemente INTRAVASCOLARE ma non esclusivamente,

infatti:

- i globuli rossi colpiti muoiono per lisi.
- la emoglobina subisce delle trasformazioni:
 - FERRO DA BIVALENTE DIVIENE TRIVALENTE e si forma la METEMOGLOBIA e l'eme diviene EMINA.
 - I GRUPPI SH FORMANO PONTI DISOLFURO.

L'emoglobina QUINDI PRECIPITA e SI FORMANO I CORPI DI HEINZ: il globulo rosso passa attraverso la milza e i macrofagi STRAPPANO I CORPI DI HEINZ formando GLOBULI ROSSI AD ELMETTO O MORSICATI.

Questa patologia fornisce di fatto una protezione innata rispetto alla parassitosi malarica: anche il plasmodio, almeno inizialmente, ha difficoltà ad infettare globuli rossi privi di NADPH.

- PROBLEMI DELLA EMOGLOBINA:

- ALTERAZIONI QUALITATIVE o EMOGLOBINOPATIE tra cui ricordiamo la ANEMIA FALCIFORME detta anche PREPANOCITICA o ANEMIA DA SICKLE CELL, si tratta di una patologia genetica che porta alla sostituzione nella posizione 6 della catena di un acido glutamico con una valina.

- Il gene in questione si trova a livello del cromosoma 11.
- la mutazione è puntiforme: la sequenza varia da GAG a GTG.
- l'emoglobina alterata è VIENE DETTA EMOGLOBINA S.

L'EMOGLOBINA ALTERATA QUANDO SI TROVA A TENSIONE DI OSSIGENO BASSA PRESENTA UNA FORTE RIDUZIONE DELLA SOLUBILITÀ, quindi:

- le molecole si aggregano e formano dei lunghi polimeri che si dispongono parallelamente tra loro con andamento elicoidale. Si tratta di un evento REVERSIBILE: tornata a pressioni di ossigeno normali, la emoglobina si comporta normalmente.

- Il globulo rosso a seguito dei processi di DEPOSITO assume una forma A FALCE, questa trasformazione risulta REVERSIBILE FINO AD UN CERTO LIMITE:

- si deforma la membrana del globulo rosso.
- Il globulo rosso si disidrata.
- Penetra calcio nell'emazia.
- La membrana si irrigidisce.
- La cellula perde di elasticità e non è più in grado di tornare alla sua forma normale.

L'effetto che questa precipitazione ha sul globulo rosso dipende dalla quantità di emoglobina S presente nel globulo stesso, di fatto:

- per l'omozigote per la mutazione la falcemizzazione avviene immediatamente con il calo della pressione di ossigeno.
- per l'eterozigote l'evento di falcemizzazione dipende SOPRATTUTTO DAL COMPORTAMENTO DELLA EMOGLOBINA NON S PRESENTE:

- emoglobina normale: la emoglobina normale non risente della presenza della emoglobina S e le condizioni di calo della pressione di ossigeno devono essere abbastanza basse perché si verifichi una falcemizzazione.



Globuli rossi caratteristici di anemia falciforme visti al microscopio elettronico.
immagine tratta da wikipedia

- emoglobina c: isoforma mutata sempre nella posizione sei dove il glutammato è sostituito da una molecola di LISINA, in questo caso la FALCEMIZZAZIONE È MOLTO FACILE:
 - da un lato la concentrazione di emoglobina S risulta più elevata rispetto a quella delle altre eterozigosi, arriva al 50%.
 - dall'altro questa emoglobina tende a provocare una disidratazione della cellula rossa favorendo la falcemizzazione.
- emoglobina fetale: ostacola la falcemizzazione, il neonato, anche omozigote, è protetto da questo evento.

CON LA FALCEMIZZAZIONE l'emazia tende a disidratarsi: la falcemizzazione stessa risulta quindi nel tempo favorita.

QUESTI SOGGETTI SONO PROTETTI DALLA MALARIA: l'infiltrazione del plasmodio favorisce la falcemizzazione del globulo rosso e di conseguenza NE FAVORISCE LA CLEARANCE A LIVELLO SPLENICO, il plasmodio non ha il tempo di propagarsi ed infettare un numero di emazie elevato.

QUADRO CLINICO:

se i globuli rossi giungono in regioni periferiche, dove la pressione di ossigeno è bassa, avviene quindi la FALCEMIZZAZIONE:

- il globulo rosso TENDE A PROVOCARE UN RALLENTAMENTO DEL CIRCOLO in quanto non passa bene attraverso il capillare.
- si forma un accumulo di globuli rossi A FORMA DI FALCE fino a formare un TAPPO che:
 - favorisce la falcemizzazione IN QUANTO LA PRESSIONE DI OSSIGENO CALA in queste sedi.
 - Provoca dei MICROINFARTI a livello periferico.

questo fenomeno interessa in particolare LA MILZA CHE SI SCLEROTIZZA, si parla di AUTOSPLENECTOMIA che di fatto, per questi pazienti, può risultare positiva: la milza non elimina i globuli rossi alterati che di conseguenza sono liberi di trasportare, con tutti i limiti imposti dalla patologia, di veicolare ossigeno ai tessuti.

- È molto importante ricordare il fatto che questi globuli rossi:
 - tendono ad esprimere molecole di adesione per l'endotelio.
 - Hanno potere attivatorio rispetto all'endotelio stesso.

Di conseguenza IN CASO DI INFIAMMAZIONE, fattore che di per se stesso rallenta il flusso ematico, SI HA UN NOTEVOLE INCREMENTO DEL RISCHIO DI CRISI EMOLITICHE ED ISCHEMICHE.

- ALTERAZIONI QUANTITATIVE o TALASSEMIE: l'emoglobina dell'adulto è costituita di due catene α e due catene β , in corso di queste patologie viene meno la produzione di una delle due catene, definiamo:
 - α talassemia in caso di deficit delle catene α .
 - β talassemia in caso di deficit delle catene β .

LA β TALASSEMIA:

la catena β è codificata da UNA SERIE DI GENI POSTI SUL CROMOSOMA 11, possono quindi verificarsi delle mutazioni molto complesse in questa sede per cui possiamo definire DUE GRUPPI DI PATOLOGIE:

- OMOZIGOSI o β TALASSEMIA MAJOR o MORBO DI COOLEY o ANEMIA MEDITERRANEA, distinguiamo due possibili quadri fenotipici:
 - $\beta^0\beta^0$ fenotipo omozigote privo di catena beta, cause comuni di questa disfunzione sono mutazioni di questo tipo:
 - creazione di un codone di stop che previene la formazione della

catena.

- Frameshift che innesca la produzione di un RNA senza senso.
- Gravi mutazioni di splicing.
- $\beta^+\beta^+$ dove la quantità di catene β prodotte risulta dosabile ma insufficiente, cause possibili sono:
 - lievi mutazioni di splicing.
 - Mutazione dei geni promotori.

■ **QUADRO CLINICO:**

- sono presenti in questo caso solo CATENE ALFA che risultano POCO SOLUBILI e:
 - NON FORMANO TETRAMERI
 - TENDONO A PRECIPITARE soprattutto a seguito della formazione di DIMERI.
- le catene alfa precipitano generando insufficienze nel precursore eritroide relative a:
 - sintesi proteica
 - membrana plasmatica.
- MOLTI PRECURSORI ERITROIDI VANNO INCONTRO A MORTE NEL MIDOLLO e si FORMANO POCHI GLOBULI ROSSI:
 - piccoli.
 - poveri di emoglobina
 - dotati di catene alfa precipitate.

questo li rende MENO PLASTICI e FACILMENTE CAPTABILI DAI MACROFAGI SPLENICI.

- spesso sono presenti CATENE DI EMOGLOBINA FETALE IN QUESTI GLOBULI ROSSI ad alfa affinità CHE NON RILASCIANO L'OSSIGENO CAPTATO rendendo il quadro ancora più grave.
- SI INNESCA UNA ANEMIA FORTISSIMA che stimola la produzione di EPO i cui livelli, elevatissimi, generano:
 - una ERITROPOIESI INEFFICACE dove il 75-80% dei globuli rossi viene distrutto.
 - Si riattivano le sedi di eritropoiesi inattivate prima della nascita, si assiste quindi a:
 - FRONTE TURNITA a causa della stimolazione del midollo delle ossa piatte dell'encefalo.
 - Riattivazione di MILZA E FEGATO.
 - L'EPO PRODOTTA inoltre stimola l'assorbimento di ferro A LIVELLO INTESTINALE INIBENDO LA PRODUZIONE DI EPCIDINA.

COMPLICAZIONI:

questi soggetti, ove non sia possibile il trapianto di midollo, sopravvivono unicamente grazie a trasfusioni di sangue che veicolano, inevitabilmente tramite la emoglobina, elevati carichi di ferro E IL PAZIENTE ACCUMULA ENORMI QUANTITÀ DI FERRO che formano DEPOSITI DI EMOSIDERINA fino alla EMOCROMATOSI, si possono avere seri problemi legati a:

- CIRROSI EPATICA: il ferro stimola un enzima importante per la formazione del collagene e inibisce la collagenasi.
- insufficienza cardiaca: il ferro interferisce con la trasmissione atrioventricolare.
- alterazioni endocrine.

Il quadro è tanto grave che può portare alla morte.

VALUTAZIONE DELLO STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO:

lo striscio di sangue periferico evidenzia la presenza di:

- globuli rossi ipocromici e microcitici.
- globuli rossi a bersaglio: si tratta di forme di deposito delle catene alfa.
- precursori nucleati dei globuli rossi circolanti: milza e fegato, riattivati, producono globuli rossi nucleati a volte.

Nel complesso si parla di ANISOPOICHILOCITOSI.

- ETEROZIGOSI O β TALASSEMIA MINOR si tratta di condizioni intermedie in cui la catena β è prodotta in maniera apprezzabile e sufficiente, si manifesta con:
 - anemia microcitica e ipocromica.
 - elevate concentrazioni di emoglobina α_2 : si tratta di una emoglobina composta di due catene alfa e due catene delta: i livelli percentuali di questa emoglobina salgono anche fino all'8%.
- BETA TALASSEMIA INTERMEDIA caratterizzata da manifestazioni cliniche meno evidenti rispetto alla talassemia major ma significative, questa patologia si associa sia a fenotipi omozigoti β^+ che a fenotipi eterozigoti per diverse forme di talassemia o patologie delle catene globiniche.

LA α TALASSEMIA:

la catena α è codificata da due coppie di geni posti sul cromosoma 16: il grado di gravità della patologia dipende fondamentalmente dal numero di catene coinvolte. Possiamo avere:

- compromissione di un solo allele che è di fatto asintomatica.
- compromissione di due alleli, indipendentemente dalla loro posizione, per cui si possono avere:
 - modesta anemia.
 - Nessun sintomo.
- compromissione di tre alleli, in questo caso si ha UNA MALATTIA DA EMOGLOBINA H: si tratta di una emoglobina formata da quattro catene beta; si tratta di una emoglobina INSTABILE, maggiormente solubile della emoglobina composta di sole subunità alfa, per cui:
 - IL GLOBULO ROSSO ARRIVA A MATURAZIONE.
 - SI FORMANO IN OGNI CASO DEI PRECIPITATI CHE PORTANO ALLA FAGOCITOSI DEL GLOBULO ROSSO.
- quattro alleli sono compromessi: si tratta di una CONDIZIONE INCOMPATIBILE CON LA VITA e che si manifesta nella vita intrauterina con la sintesi della EMOGLOBINA DI BART costituita di quattro catene γ , la morte del feto:
 - avviene precocemente per insufficienza cardiaca.
 - Si caratterizza per la presenza di un edema generalizzato.

si parla di IDROPE FETALE. Nel primo periodo di vita intrauterina il bambino produce, oltre alla catena γ , anche una catena ζ che di fatto, formando tetrameri $\gamma\zeta\zeta$, consente provvisoriamente la sopravvivenza.

ANEMIA EMOLITICA DA CAUSE ESTRINSECHE:

- CAUSE EXTRAGLOBULARI IMMUNITARIE:
 - TRASFUSIONI SCORRETTE cioè caratterizzate da incompatibilità per i gruppi:
 - ABO che si caratterizzano per la presenza di anticorpi naturali in forma di IgM che provocano una EMOLISI INTRAVASCOLARE IMMEDIATA con conseguenti:
 - dolore e bruciore a livello della iniezione.

- Brividi.
- Dolore a livello renale a causa del deposito di emoglobina e proteine liberate dalla lisi.
- CID ed EMORRAGIE DIFFUSE:
 - LA CID risulta innescata dall'enorme quantità di fattore tissutale liberato dalla lisi del globulo rosso.
 - Con il consumo delle componenti della coagulazione si manifestano DELLE EMORRAGIE DIFFUSE fino alla PORPORA.
- Rh che si caratterizza invece per la assenza di anticorpi naturali, si tratta di un gruppo antigenico complesso di natura proteica che stimola, in caso di ripetute trasfusioni non compatibili o in caso di contatto in corso di gravidanza, la formazione di IgG che NON SONO IN GRADO DI INNESCARE UNA EMOLISI INTRAVASCOLARE MASSIVA ma solo una emolisi EXTRAVASCOLARE ANCHE MOLTO GRAVE.

La presenza di queste immunoglobuline si evidenzia eventualmente tramite IL TEST DI COOMBS diretto o indiretto a seconda delle necessità.
- MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO: si tratta di una reazione mediata dalla presenza di immunoglobuline di tipo IgG prodotte dalla madre Rh⁻ contro il gruppo Rh⁺ del feto, si manifesta con una emolisi molto importante a livello fetale che provoca la produzione di grandi quantità di BILIRUBINA INDIRETTA, tossica, come accennato, per gangli della base e ippocampo.
- FORME AUTOIMMUNI: forme tipicamente diagnosticate grazie al test di coombs DIRETTO, atto alla identificazione di anticorpi adesi al globulo rosso, o INDIRETTO, atto ad appurare la capacità del plasma di agglutinare le cellule rosse. Fondamentalmente, si tratta di anemie emolitiche abbastanza comuni che possono essere scatenate direttamente da fenomeni autoimmuni o dalla induzione di fenomeni di autoreattività tramite farmaci. Possiamo avere:
 - EMOAGGLUTININE A CALDO di tipo IgG, provocano principalmente una emolisi extravascolare in quanto non possono attivare il complemento vista la scarsa densità antigenica. Nello specifico riconosciamo:
 - fenomeni indotti dal legame del farmaco con la membrana del globulo rosso.
 - Fenomeni indotti dalla azione del farmaco che stimola la produzione di anticorpi che si associano alla membrana del globulo rosso.
 - Fenomeni di cross reattività legati a agenti patogeni come il virus di epsteinn barr.Sicuramente sono le forme maggiormente comuni.
 - EMOAGGLUTININE A FREDDO che si innescano:
 - a seguito di alcune infezioni tra cui infezioni da mycoplasma.
 - Cronicamente per fenomeni autoimmuni.Il responsabile della emolisi INTRAVASCOLARE in questo caso è una IgM CHE PRESENTA UNA ELEVATA AFFINITÀ PER IL SUO TARGET UNICAMENTE A TEMPERATURE INFERIORI AI 30 GRADI raggiunte quindi a livello delle estremità corporee.
 - EMOLISINE FREDDE: anticorpi in questo caso di tipo IgG CHE SI ASSOCIANO AD ANTIGENI DETTI ANTIGENI P DEI GLOBULI ROSSI PROVOCANDO UNA EMOLISI EXTAVASCOLARE principalmente.
- CAUSE EXTRAGLOBULARI NON IMMUNITARIE:
 - cause fisiche quali:
 - ustioni gravi.

- Radiazioni.
- cause meccaniche quali:
 - VASCULITI DI GROSSI VASI: la alterazione della struttura del vaso all'interno del quale il globulo rosso scorre ad elevate velocità può provocarne la lisi.
 - ELEMENTI ESTRANEI ALL'ORGANISMO come:
 - protesi valvolari soprattutto meccaniche.
 - Protesi dei vasi soprattutto a scorrimento rapido.
 - MORBO DI MOSKOVITZ caratterizzato dalla produzione di un anticorpo che impedisce la lisi del fattore di von Willebrand, si formano grossi aggregati di fibrina che si incastrano alle pareti dei vasi: tali aggregati rappresentano un ostacolo per il globulo rosso che, schiantandosi su di essi, si rompe o si divide formando degli SCHISTOCITI.
- cause chimiche come:
 - ossidanti che ledono la struttura del globulo rosso.
 - rame: il rame danneggia il globulo rosso in diverse sedi e risulta spesso letale.
- forme infettive:
 - plasmodium malariae.
 - clostridi che producono una tossina simile ad una fosfolipasi e capace di degradare le membrane dei globuli rossi.

COMPLICAZIONI COMUNI:

complicazioni comuni a tutti i quadri di anemia emolitica sono fondamentalmente:

- le infezioni da PARVOVIRUS che, infettando come accennato il precursore eritroide provocano un calo della eritropoiesi.
- Congestione splenica ed epatica DOVUTA ALLA NECESSITÀ DI SMALTIRE ENORMI QUANTITÀ DI GLOBULI ROSSI ANOMALI e DI BILIRUBINA fino eventualmente all'ittero: questa congestione PROVOCA UN CALO DELLA ATTIVITÀ MICROBICIDICA DEI MACROFAGI SOPRATTUTTO SPLENICI che espone a patologie batteriche da batteri capsulati quali EMOFILI, PNEUMOCOCCI E NEISSERIE.

ANEMIE POST EMORRAGICHE:

possiamo avere due tipi di emorragie:

- EMORRAGIA ACUTA dove è importante dal punto di vista prognostico sicuramente l'entità del sangue che viene perso e il tempo in cui il questo viene perso: più rapida è l'emorragia, più grave è la prognosi. La reazione dell'organismo avviene in due fasi:
 - INIZIALMENTE il problema di CALO DELLA VOLEMIA È SICURAMENTE IL PIÙ IMPORTANTE.
 - CON IL RIPRESTINO DEL VOLUME la anemia diviene un problema significativo: grazie alla azione dell'EPO soprattutto vengono prodotte enormi quantità di reticolociti.
- CRONICA le perdite sono di solito di PICCOLA ENTITÀ e passano INOSSERVATE, in questo caso SI PERDONO GLOBULI ROSSI E SOPRATTUTTO FERRO, risulta quindi abbastanza comune una anemia sideropenica con emazie:
 - microcitiche.
 - ipocromiche.