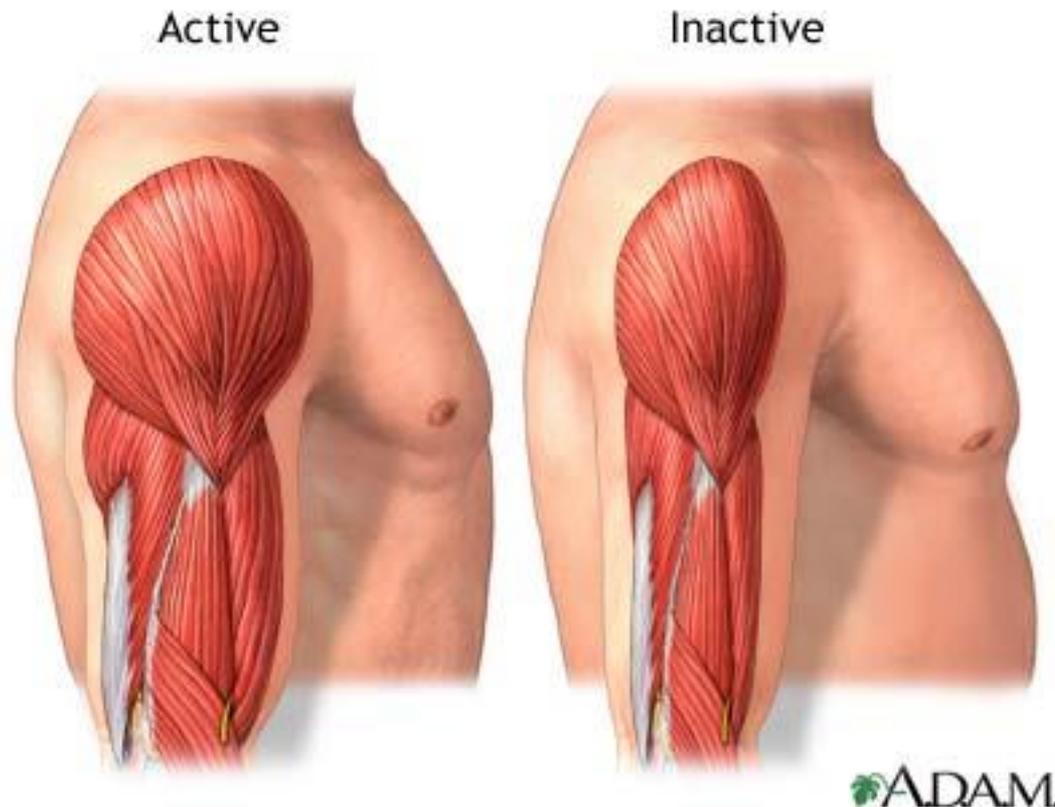


Atrofia (o ipotrofia)

- Riduzione del volume di un organo o di un tessuto per riduzione delle dimensioni delle cellule che lo compongono
- Le cellule ipotrofiche sono più piccole del normale e il loro rapporto DNA/peso del tessuto è aumentato
- L'atrofia è un adattamento patologico (regressivo) indotto da uno stimolo dannoso che porta le cellule a ridurre le proprie dimensioni, il numero degli organelli e la quantità di citoplasma, quindi le proprie funzioni.

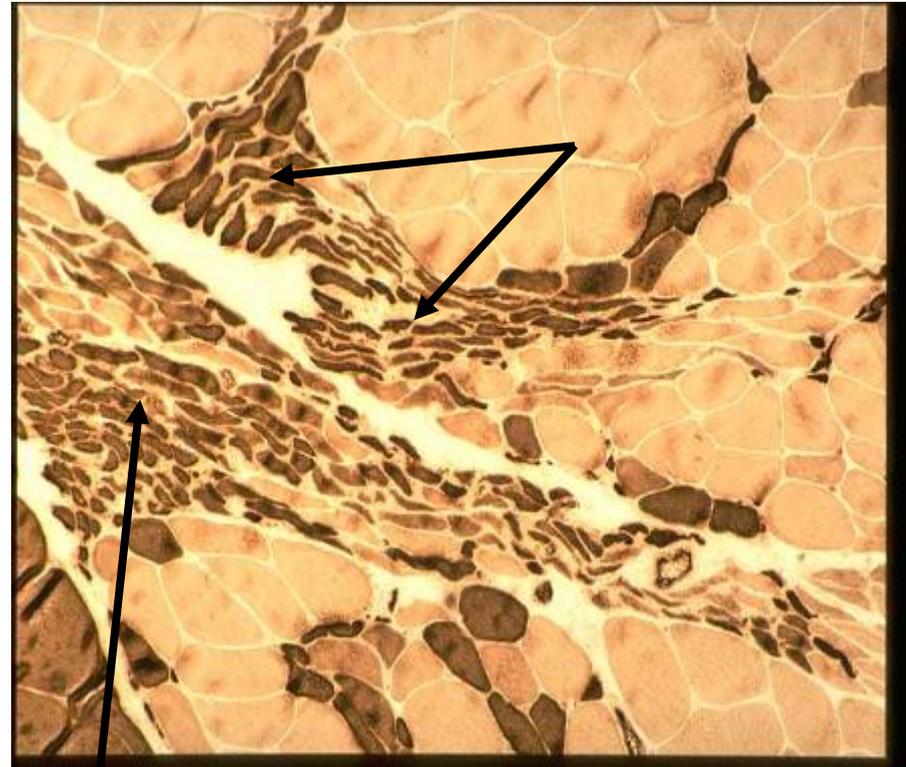
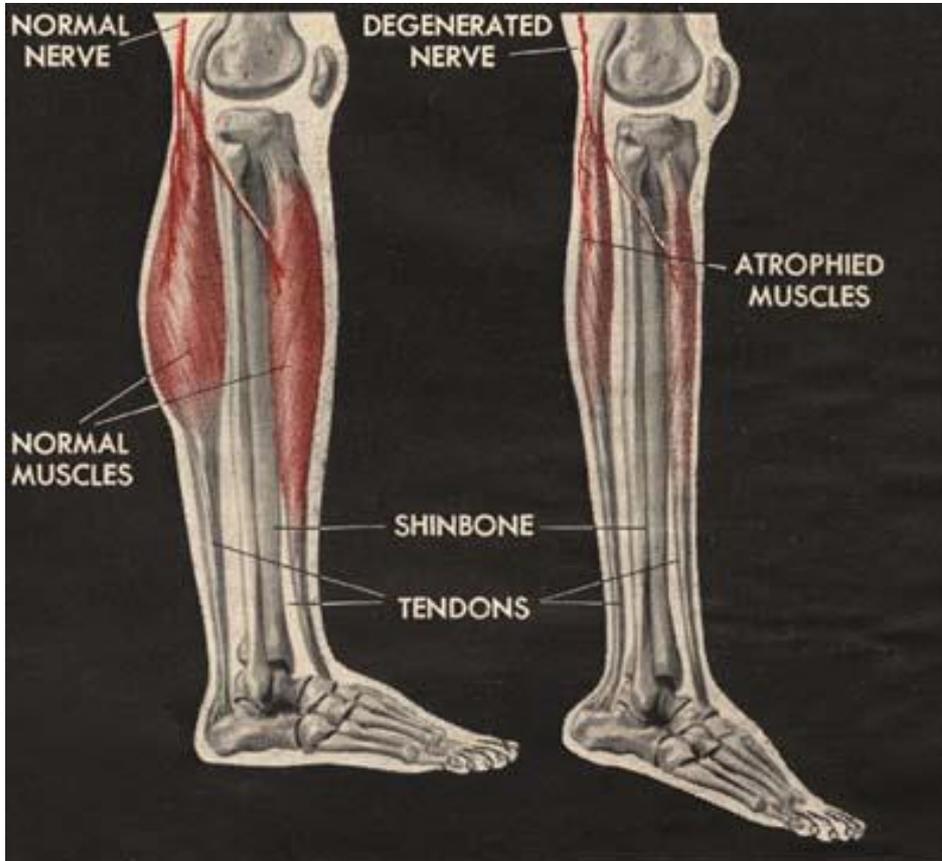
Le cause comprendono:

- **Ridotta attività funzionale**, come nel caso di atrofia muscolare in seguito a frattura (atrofia da disuso)



Diminuzione di massa muscolare da inattività

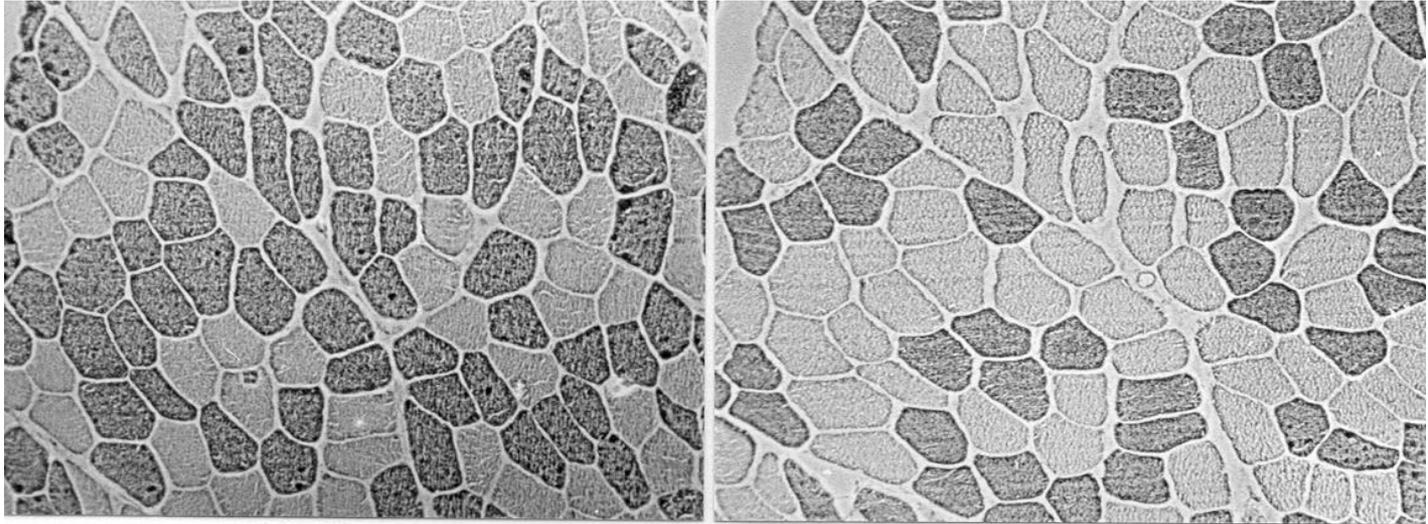
Atrofia muscolare da denervazione



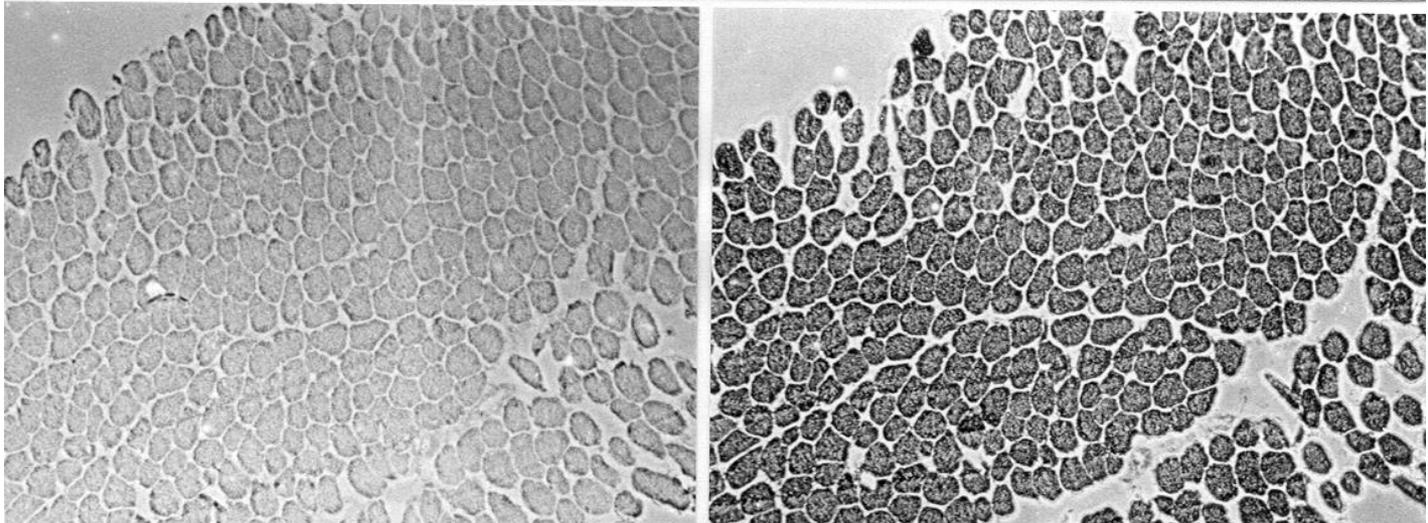
In caso di denervazione l'atrofia non è casuale ma coinvolge tutte le fibre appartenenti alla stessa unità motoria (=innervate dallo stesso motoneurone)

L' atrofia del muscolo scheletrico

normal



spinal cord
injury



Jesper Andersen

Atrofia cerebrale da ridotto apporto ematico in pazienti affetti da aterosclerosi

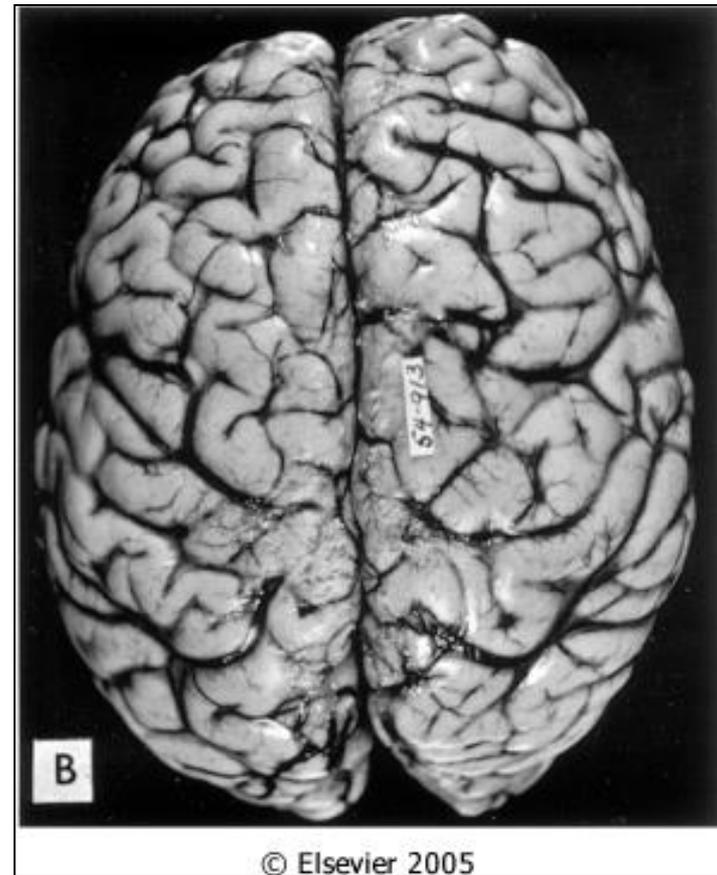
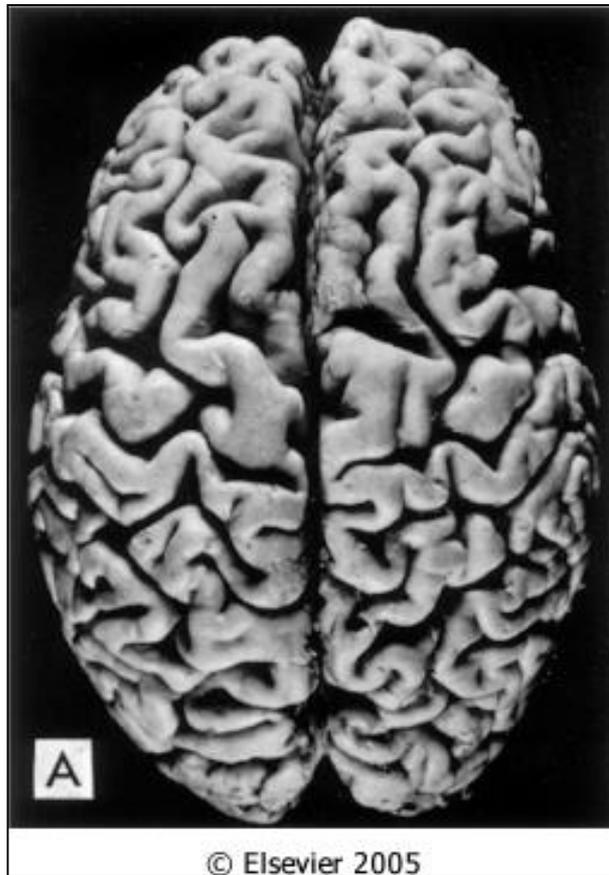


Figure 1-5 A, Atrophy of the brain in an **82-year-old male with atherosclerotic disease**. Atrophy of the brain is due to **aging and reduced blood supply**. The meninges have been stripped. B, Normal brain of a 36-year-old male. Note that loss of brain substance narrows the gyri and widens the sulci.

ALTRE CAUSE DI ATROFIA

- **Ridotto apporto nutritivo**, nell'iponutrizione tutti gli organi (ad esclusione del cervello) vanno incontro ad atrofia
- **Perdita della stimolazione da parte di ormoni** o fattori di crescita (utero e ovaio in menopausa)

MECCANISMI MOLECOLARI DELL'ATROFIA

L'atrofia è il risultato di una ridotta sintesi proteica e di un'augmentata degradazione delle proteine a livello cellulare, dovuta ad una riduzione dell'attività metabolica

L'aumento dei meccanismi proteolitici può essere:

- Intra-lisosomiale (**autofagia**)
- Extra-lisosomiale: richiede l'intervento dell'Ubiquitina e del **Proteasoma**

Metaplasia

- È la modificazione di un tessuto differenziato in un altro tessuto sempre differenziato
- Si verifica solo nelle cellule capaci di replicarsi e non ad esempio nei neuroni, cellule perenni

Esistono due grandi classi di metaplasie:

1) *la metaplasia epiteliale:*

l'epitelio cilindrico ciliato (o un epitelio cilindrico con predominanti cellule caliciformi mucosecernenti) viene sostituito da un epitelio squamoso stratificato (simile a quello dell'epidermide)

È il risultato di un' **irritazione cronica**

2) *la metaplasia connettivale:*

Il tessuto connettivo può assumere le caratteristiche degli osteoblasti ed iniziare a deporre tessuto osseo

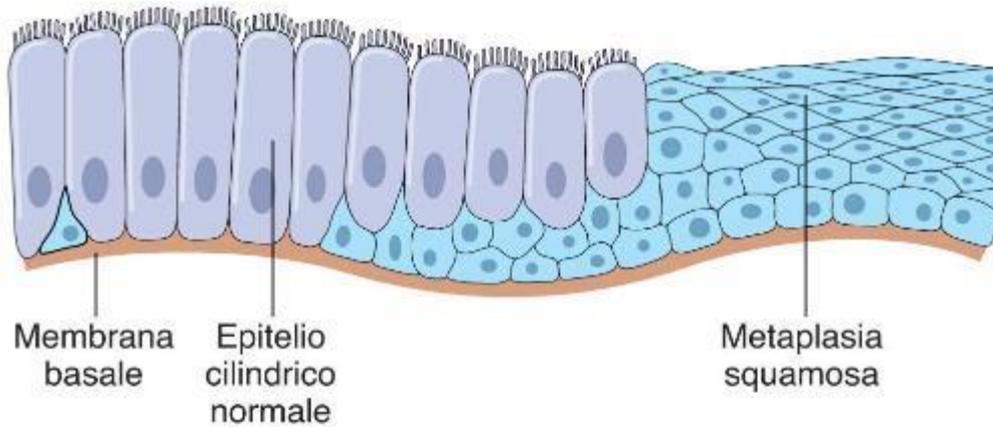
Metaplasia epiteliale:

- da epitelio cilindrico ciliato a squamoso stratificato nell'app. respiratorio in risposta a stimoli irritativi cronici (fumatori)
- da epitelio cilindrico secretorio a squamoso stratificato non funzionante in ghiandole con calcolosi in dotti escretori

L'epitelio stratificato squamoso è più resistente allo stress ma perde la funzione.

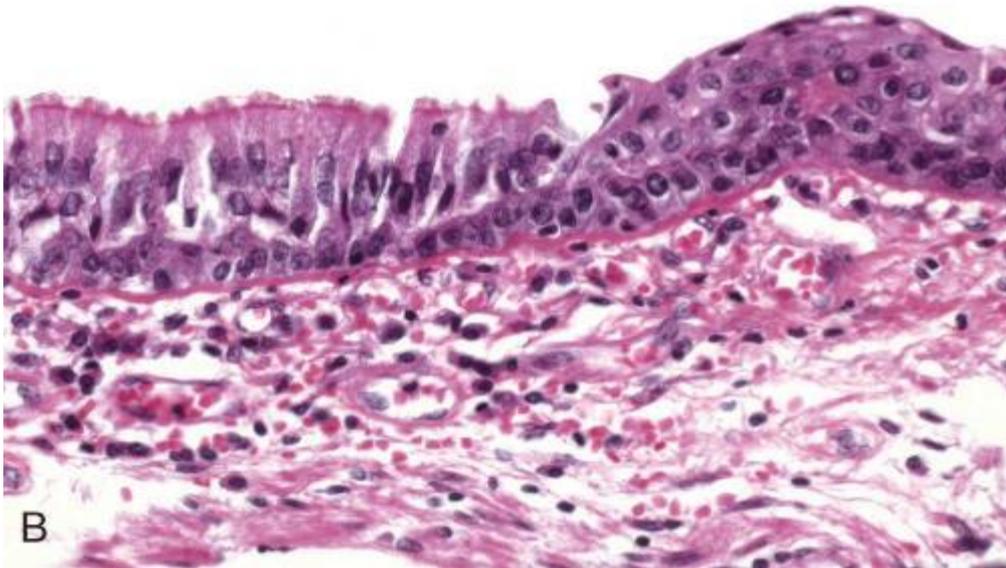
Se lo stimolo che predispone alla metaplasia persiste, esso può indurre la trasformazione neoplastica nell'epitelio metaplasico

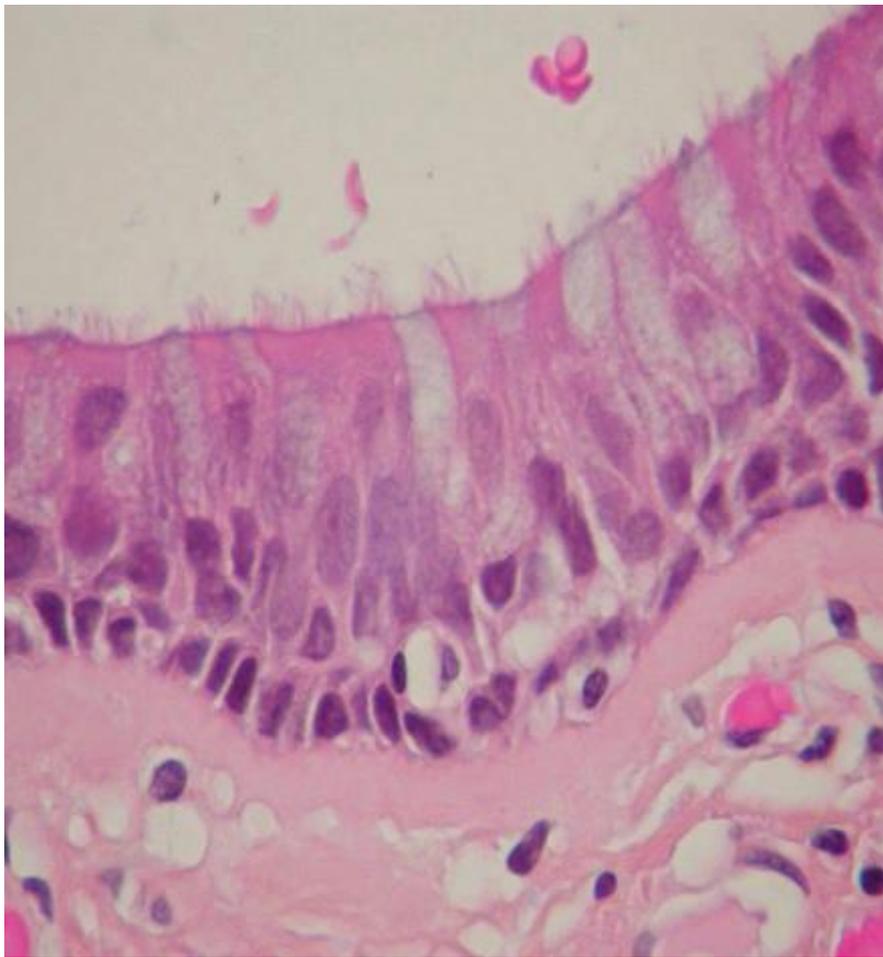
Metaplasia Epiteliale



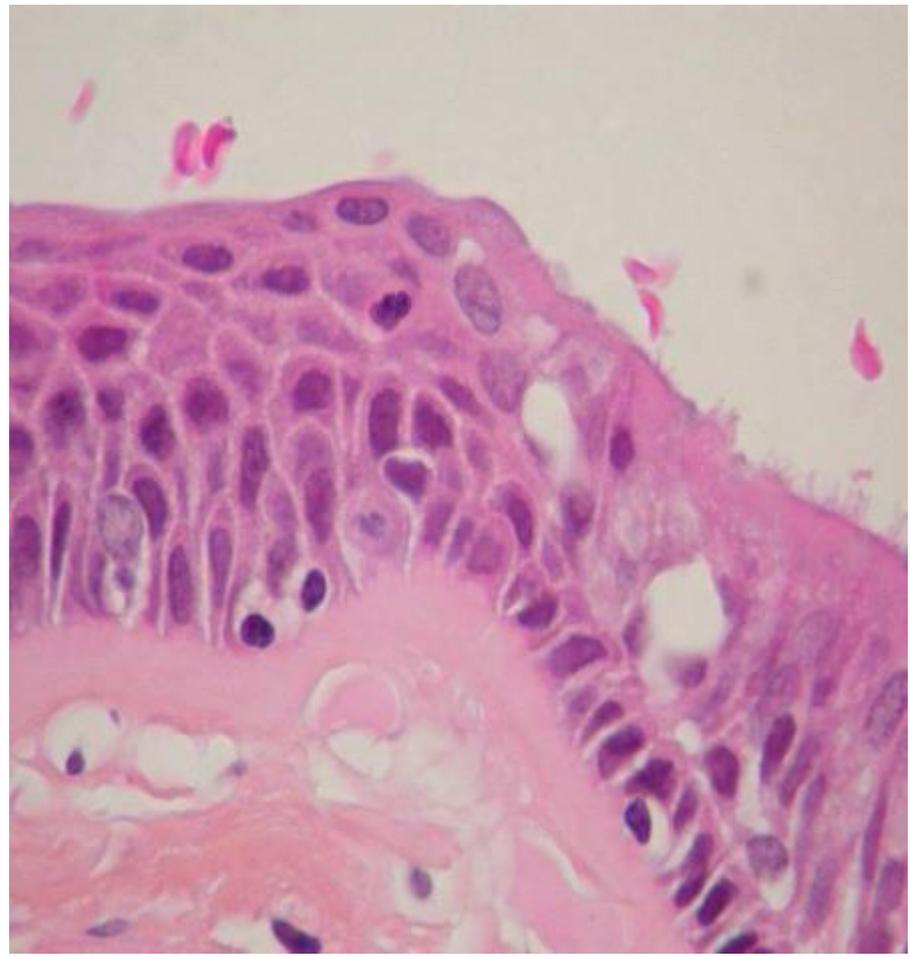
Epitelio pluristratificato che sostituisce l'epitelio cilindrico ciliato dei bronchi

A





EPITELIO BRONCHIALE NORMALE



**METAPLASIA QUAMOSA DELL'EPITELIO
BRONCHIALE**

Metaplasia inversa: Barrett's Esophagus

da epitelio squamoso a cilindrico

Reflusso gastro-esofageo/acidità cronica

**Epitelio squamoso stratificato sostituito
con epitelio intestinale**

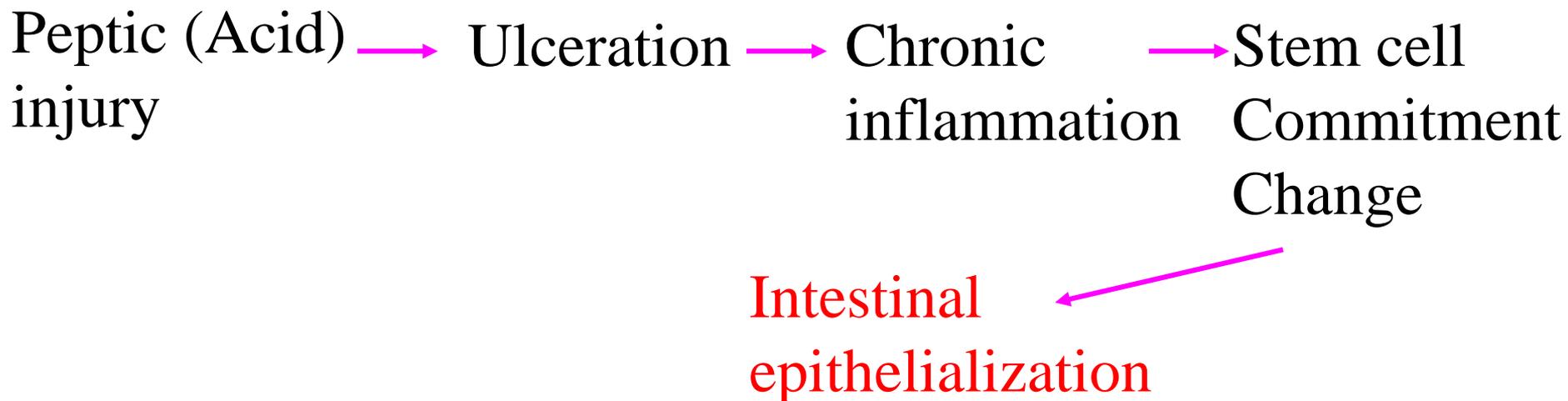




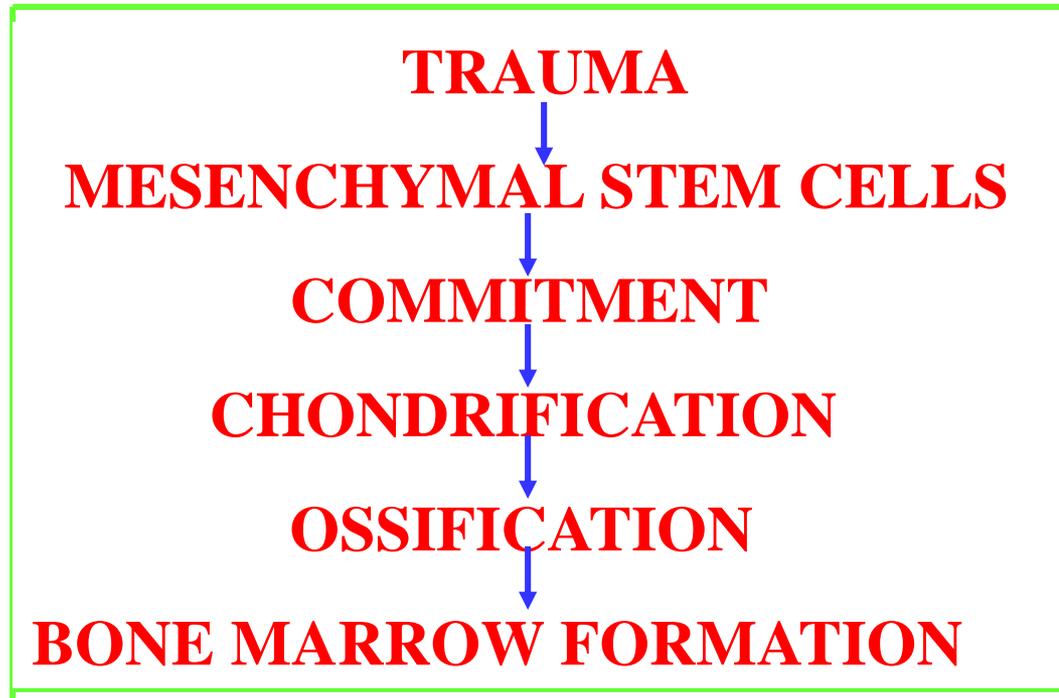
Figure 1-6 Metaplasia. Metaplastic transformation of **esophageal stratified squamous epithelium (left)** to **mature columnar epithelium (so-called Barrett metaplasia)**.

Metaplasia del connettivo:

Si può avere formazione di cartilagine, osso o tessuto adiposo (tessuti mesenchimali) in tessuti diversi

Miosite ossificante: dopo frattura, formazione tessuto osseo nel muscolo

EXTRA-SKELETAL OSSIFICATION



***BMP4*: BONE MORPHOGENETIC PROTEIN – 4 GENE**

La metaplasia non deriva da cambiamento fenotipico di un tipo cellulare differenziato ma è il risultato di **riprogrammazione di cellule staminali (progenitrici) presenti nei tessuti normali **o di cellule mesenchimali indifferenziate** presenti nel tessuto connettivo per azione di una serie di citochine, fattori di crescita e componenti della matrice extracellulare**

Aplasia

- Sviluppo incompleto di un organo o di un tessuto.
- Nello sviluppo: malformazione congenita, caratterizzata da assenza o arresto dello sviluppo di un tessuto o di un organo durante il processo di differenziamento e sviluppo embrionale.
- Attualmente il termine viene impiegato anche per anomalie acquisite di tessuti che si rigenerano continuamente, come il midollo osseo (**aplasia midollare**).

Stimoli esogeni ed endogeni inducono risposte

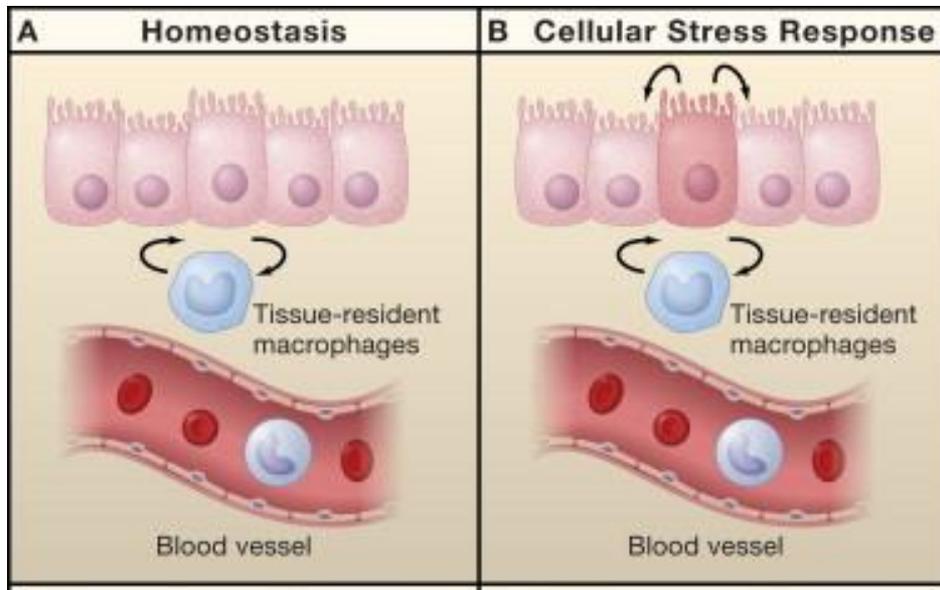
➤ **A LIVELLO CELLULARE** → adattamenti, degenerazioni, morte:
(CELL-AUTONOMOUS RESPONSE)

➤ **A LIVELLO TISSUTALE** → **RISPOSTE INTEGRATE**

Hanno scopo protettivo in quanto tendono ad eliminare la causa del danno o limitarne gli effetti e le sue conseguenze. Tuttavia, possono diventare anche potenzialmente dannosi, qualora costituiscano una risposta insufficiente o una risposta eccessiva

Stimoli esogeni ed endogeni inducono risposte

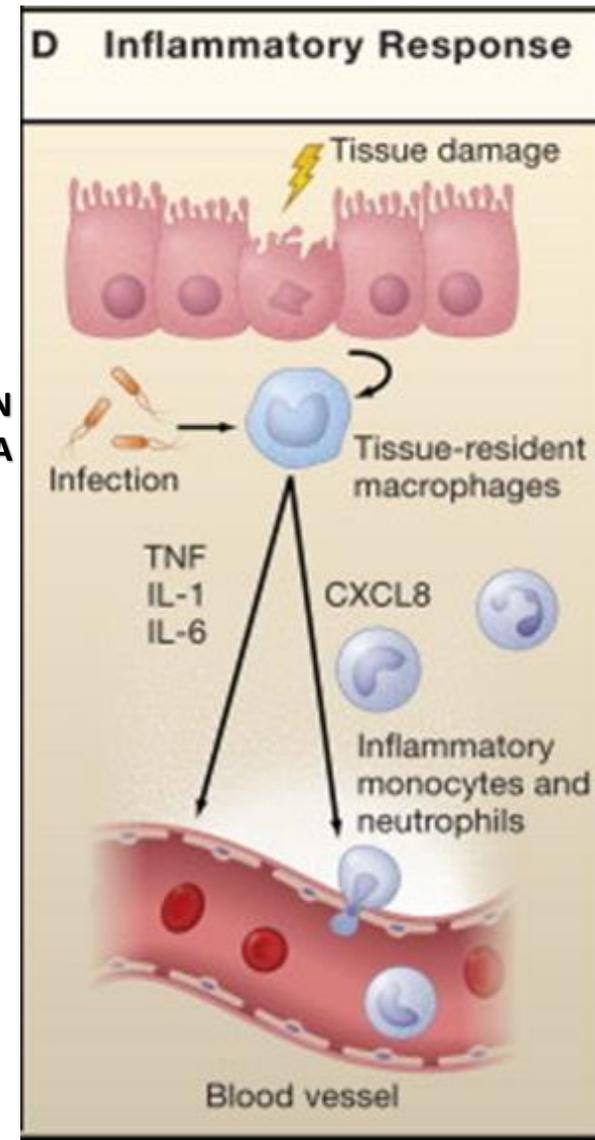
CELL-AUTONOMOUS RESPONSE



SE LE CELL NON RISOLVONO DA SOLE LA SITUAZIONE CRITICA



RISPOSTA TISSUTALE (INTEGATA)



Possiamo definire quindi l'infiammazione una risposta ad una situazione di stress/danno dal momento in cui le cellule di quel tessuto non riescono a risolvere, da sole questa situazione critica.

I meccanismi difensivi dell'organismo, messi in atto quando l'omeostasi viene alterata da qualche perturbazione (**fisica, chimica, o infettiva**), comprendono

-Il processo infiammatorio:

Rappresenta la risposta immediata aspecifica (locale o generale) dell'organismo ad uno stimolo lesivo il cui obiettivo principale è l'eliminazione della causa iniziale del danno cellulare e delle sue conseguenze (cellule e tessuti necrotici).

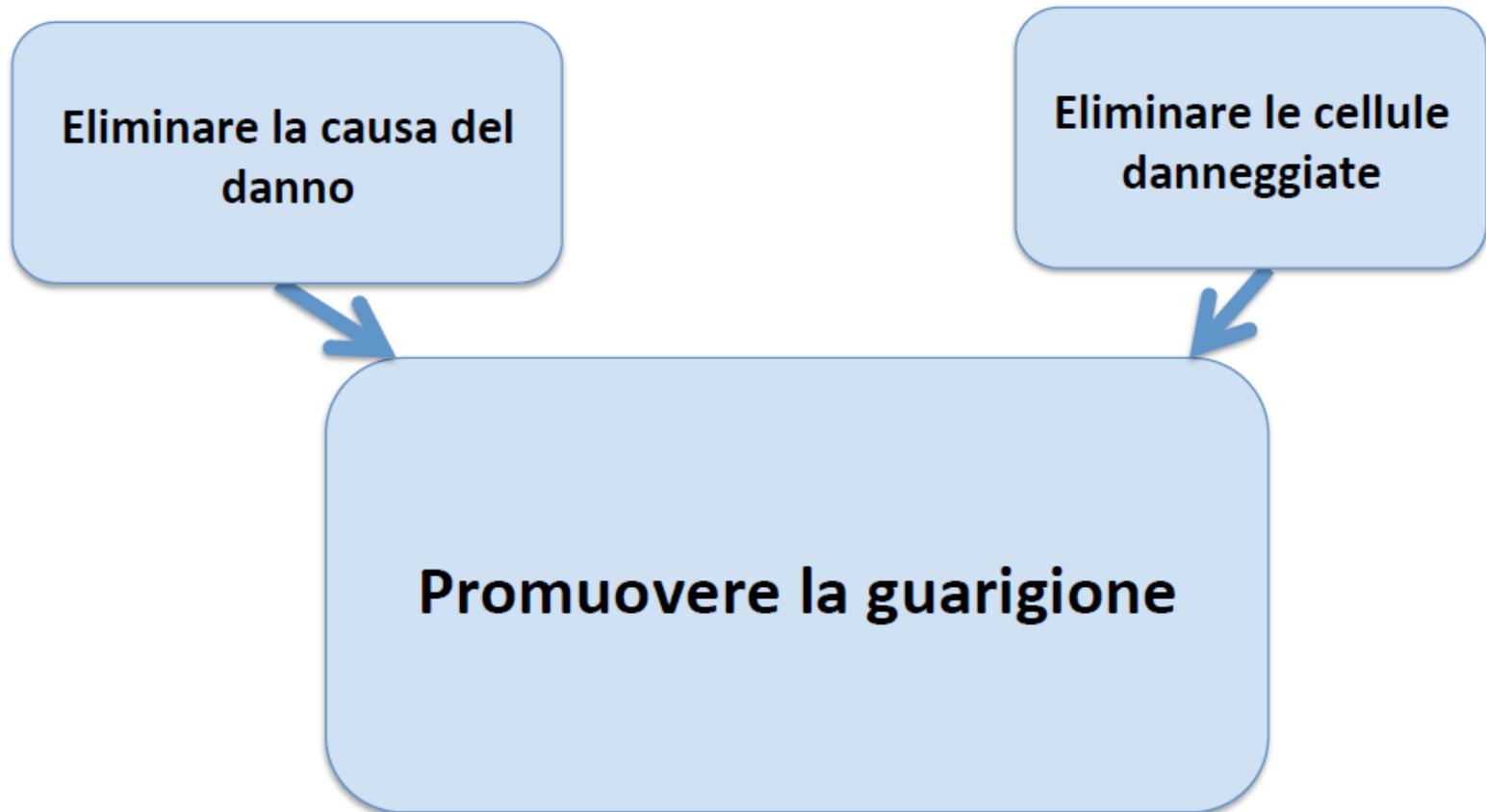
-La risposta immunitaria, specifica, evolutasi per proteggerci dai microorganismi patogeni

Infiemmazione

Definizione: L'infiammazione è una risposta di difesa dell'organismo ad un danno. Si tratta di una risposta conservata nel corso dell'evoluzione con le seguenti caratteristiche:

- è rapida,
- è locale (nelle prime fasi)
- è aspecifica (stereotipata, indipendente dal tipo di agente nocivo)
- ha sede nel tessuto connettivo vascolarizzato (l'infiammazione è caratteristica degli organismi provvisti di un sistema circolatorio)

Inflammation: a cosa serve



E' un PROCESSO (non uno stato patologico)

La risposta infiammatoria è caratterizzata dalla produzione di mediatori dell'infiammazione ed efflusso di fluidi e leucociti dal sangue ai tessuti extravascolari. E' una strategia protettiva che però molto spesso "esagera" e caratterizza il quadro clinico di molte malattie*

Negli ultimi decenni si è scoperto che l'infiammazione ha un ruolo importante non soltanto nelle patologie che esordiscono come infiammatorie sin dall'inizio, ma entra in gioco nei tumori, nelle malattie neurodegenerative, nel danno ischemico (infarto) e le cellule dell'infiammazione sono implicate nell'istogenesi della placca aterosclerotica.

EZIOLOGIA

- **Cause fisiche:** radiazioni, calore, traumi etc. danno origine a lesioni delle cellule o dei tessuti e pertanto si liberano mediatori chimici capaci di stimolare il processo infiammatorio
- **Cause chimiche:** sostanze chimiche esogene, o variazioni di concentrazioni di sostanze endogene o di pH
- **Cause biologiche:** da macro- o micro-organismi.
I macro-organismi (zecche, vermi, etc) danno luogo a traumi o immissione di sostanze chimiche. I micro-organismi, come batteri, determinano il processo infiammatorio principalmente liberando tossine.
- **Altre cause:** necrosi tissutale, proliferazione tumorale, risposta immunitaria impropria, disfunzioni metaboliche e malattie da depositi intra ed extracellulari (come la proteotossicità di proteine con misfolding)

Infiammazione con infezione (settica)

Infiammazione sterile

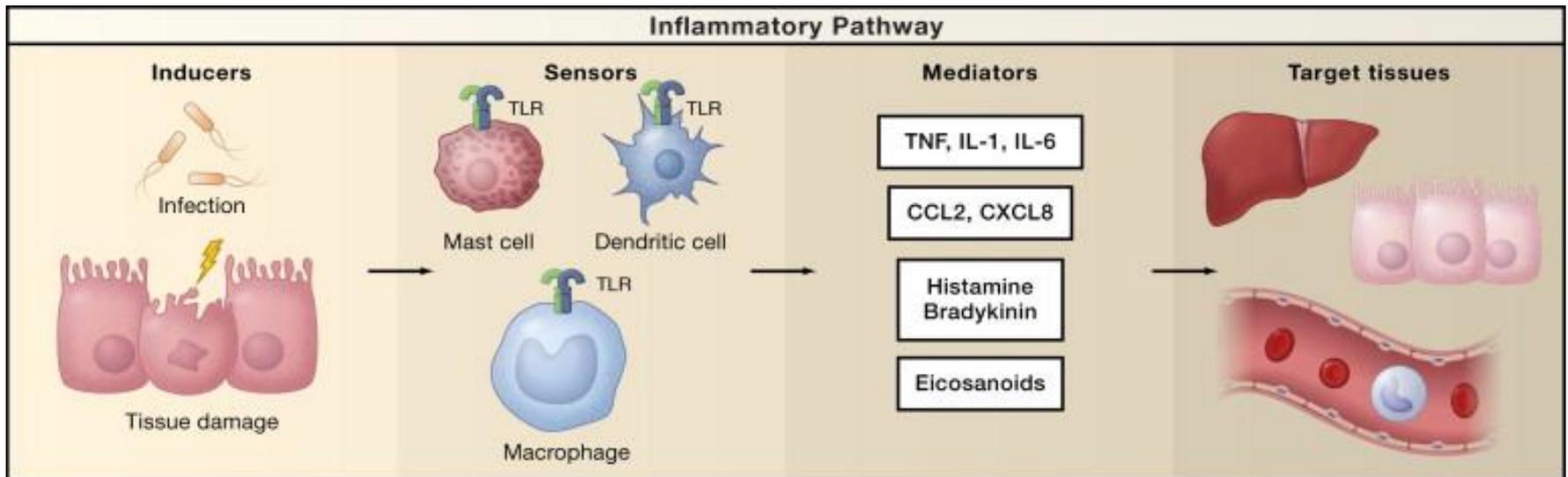
La logica dell'infiammazione

Step1: danno

Step2: sensori

Step3: mediatori

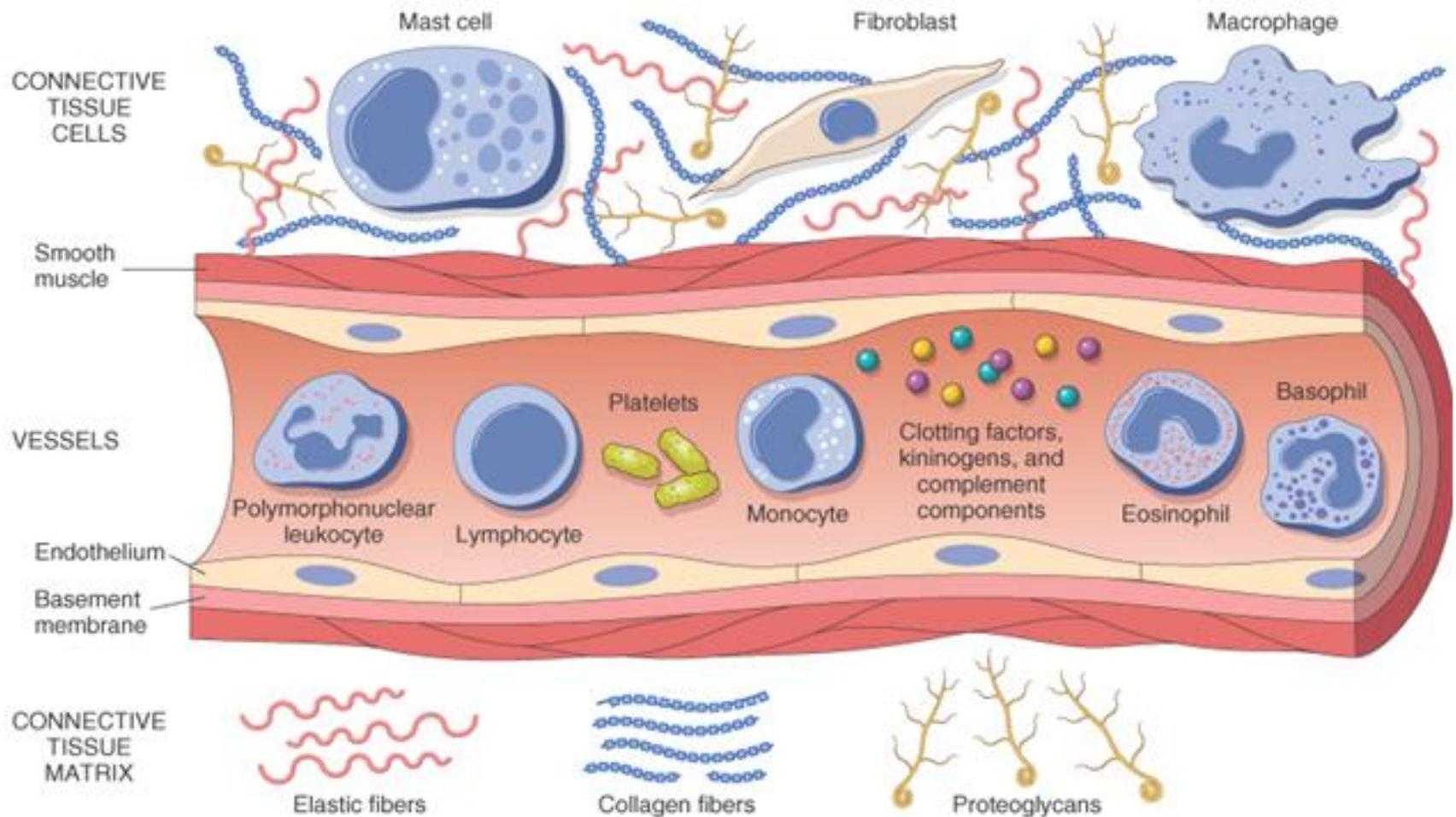
INFIAMMAZIONE



Medzhitov Cell140. 771-776, 2010

Il fine dell'infiammazione è concentrare nel punto dove c'è il problema, le risorse dell'organismo

Il processo infiammatorio avviene nei **tessuti connettivi vascolarizzati** e consente ai **leucociti** e alla molecole plasmatiche di migrare fuori dai vasi verso l'infezione o verso i tessuti danneggiati



Infiemmazione acuta e cronica-terminologia

L' infiammazione acuta è:

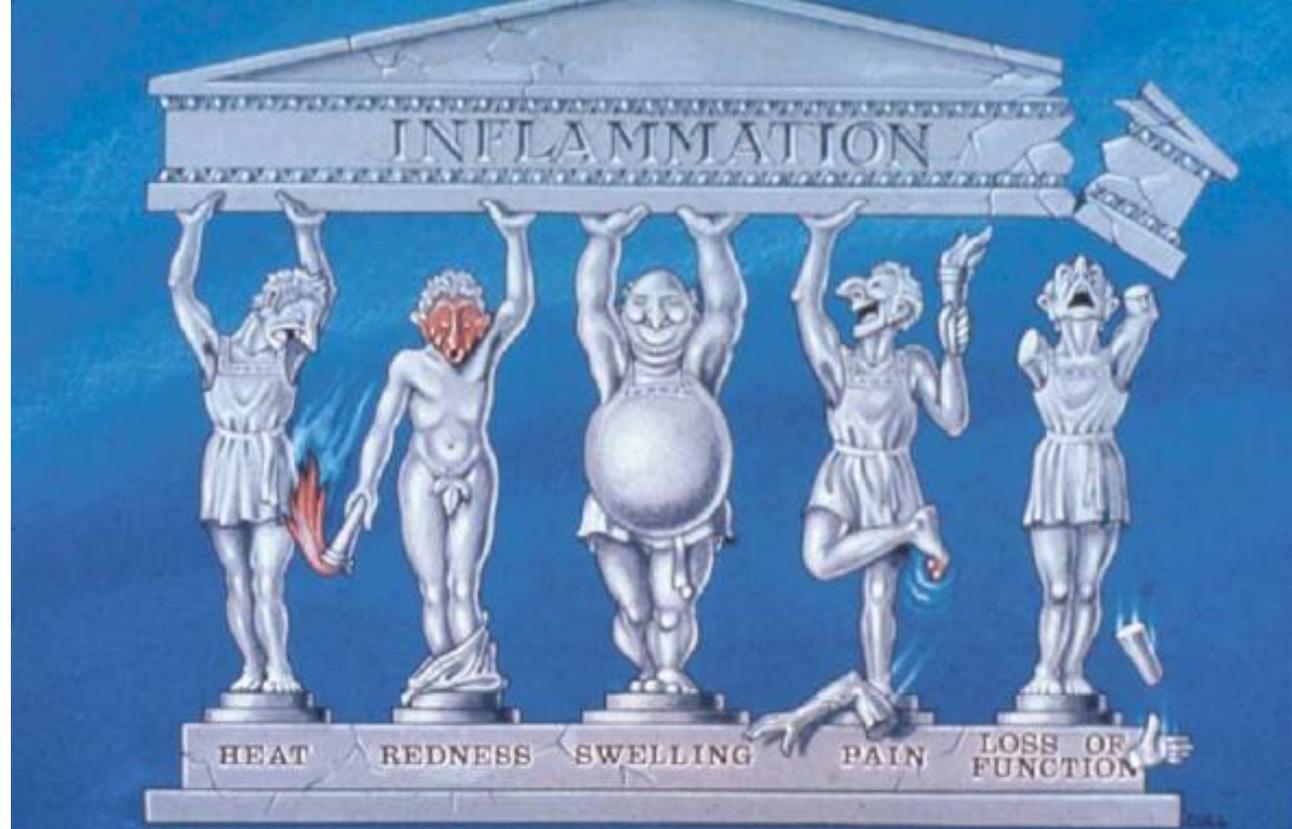
- di breve durata (minuti, ore, pochi giorni)
- caratterizzata da risposta vascolare (angioflogosi) ed essudato ricco di PMN e macrofagi
- solitamente definita con il suffisso -ite

L' infiammazione cronica è:

- di lunga durata (mesi, anni)
- caratterizzata da distruzione e rimodellamento tissutale (istoflogosi), e presenza di linfociti e macrofagi nel tessuto
- solitamente definita in modo specifico

I segni cardinali (Celso I dC)

Rubor
Calor
Tumor
Dolor
(Functio lesa)



Arrossamento (*rubor*) In conseguenza alla **variazione del flusso ematico** e della **dilatazione del calibro dei microvasi**

Gonfiore (*tumor*) Accumulo di essudato fluido nello spazio extravascolare in conseguenza **dell' aumento della permeabilità vascolare**

Calore (*calor*)

Dolore (*dolor*) Causato dallo stiramento e distorsione dei tessuti dovuto all'edema infiammatorio. Inoltre alcuni m.c. come bradichinina, prostaglandine e serotonina inducono dolore.

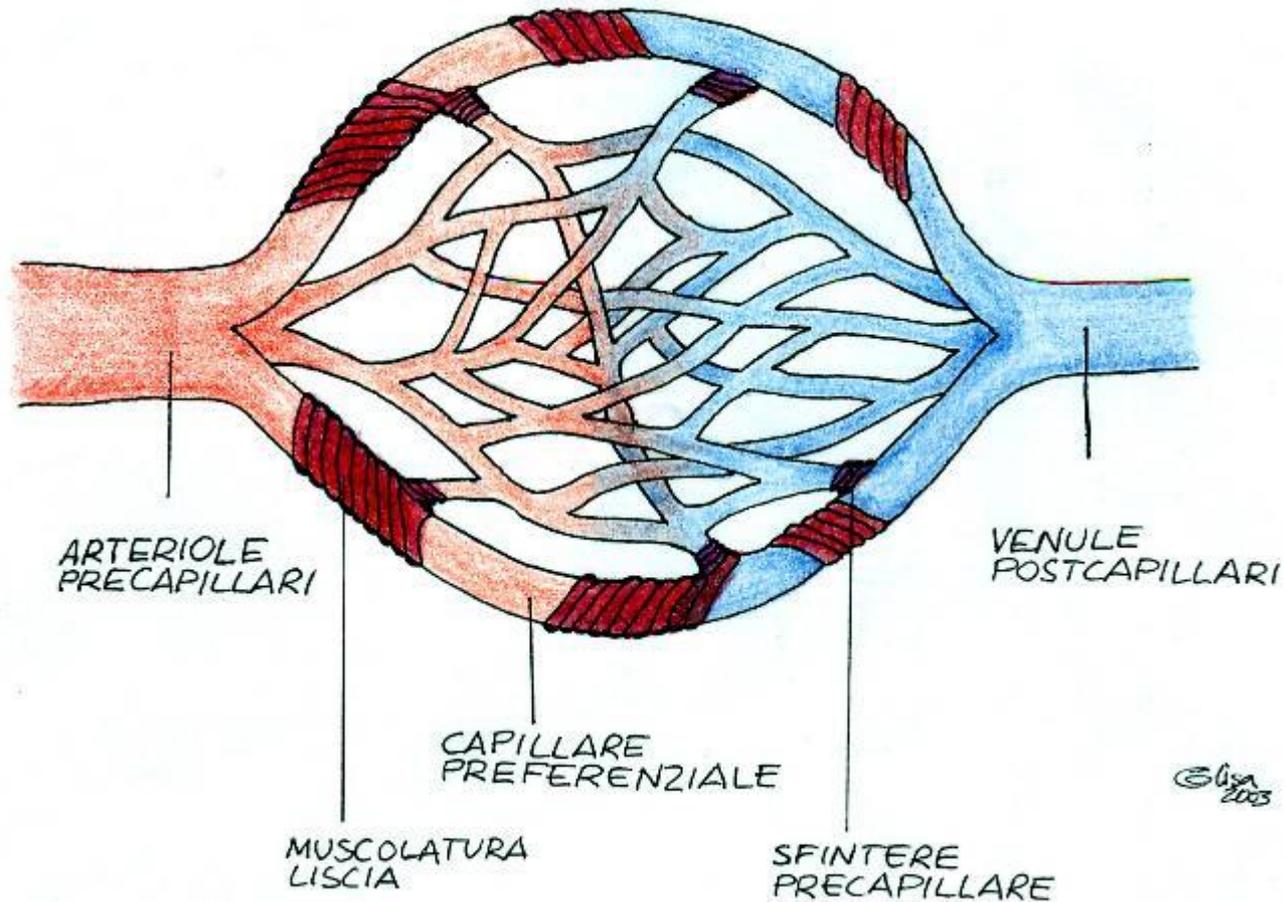
Perdita di funzione (*functio laesa*) (aggiunto da Galeno e ripreso da Virchow)

I segni cardinali sono la conseguenza di fenomeni vascolari che avvengono a livello di tessuto

Quale è la sede del processo infiammatorio acuto?

È il microcircolo

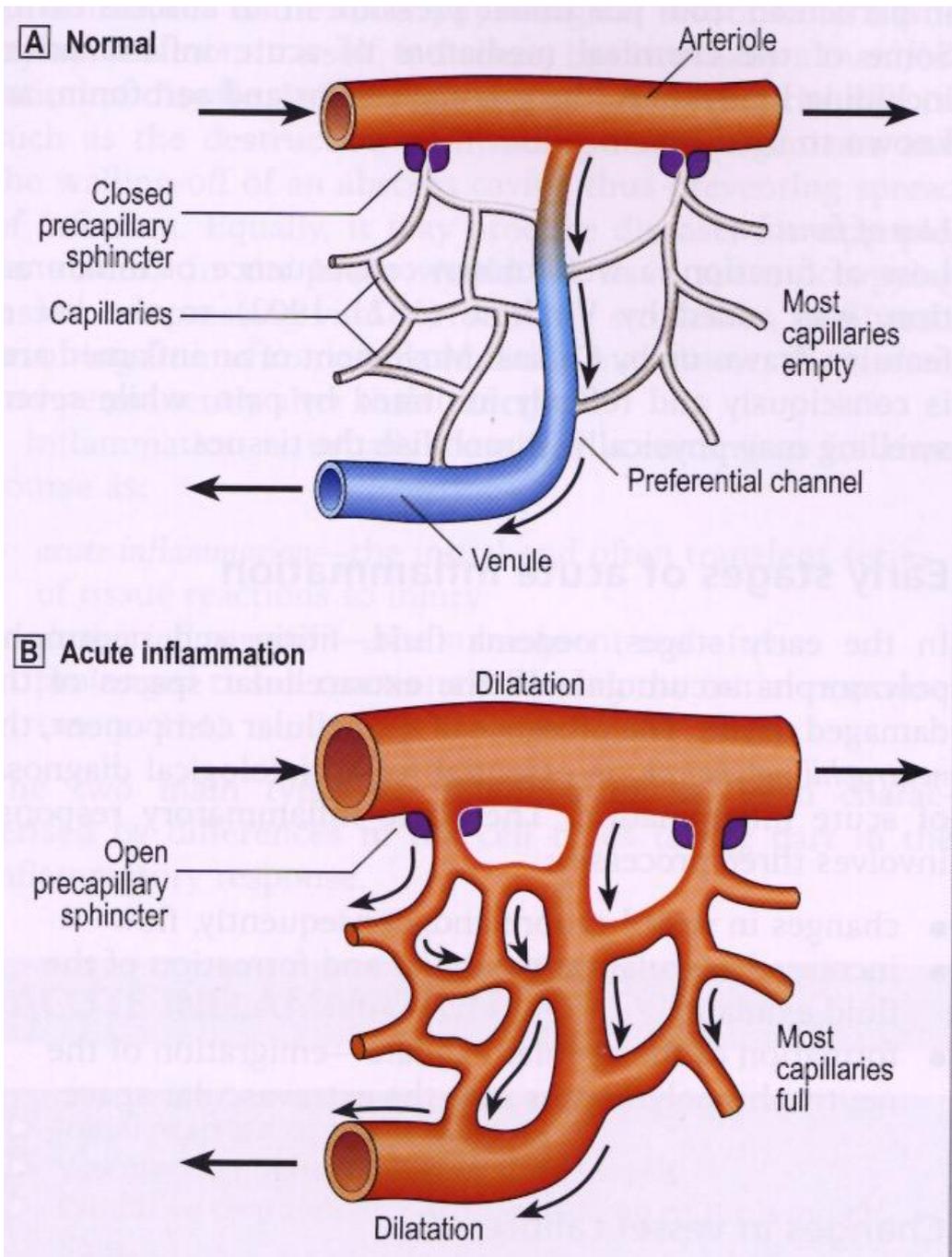
Anatomia del microcircolo



Angioflogosi: è la reazione vascolare che si verifica nell'infiammazione acuta e che modifica il passaggio di fluidi nel microcircolo

Tempo 1. Vasodilatazione di arteriole e venule, apertura degli sfinteri precapillari, aumento del flusso ematico

Tempo 2. Aumento della permeabilità endoteliale



1. Vasodilatazione di arteriole e venule, apertura degli sfinteri precapillari, aumento del flusso ematico (**IPEREMIA**)

Definizione di iperemia

Aumentato contenuto di sangue in un tessuto o organo

L'iperemia può essere **attiva** o **passiva**

Attiva: è dovuta all'aumentato afflusso di sangue arterioso.

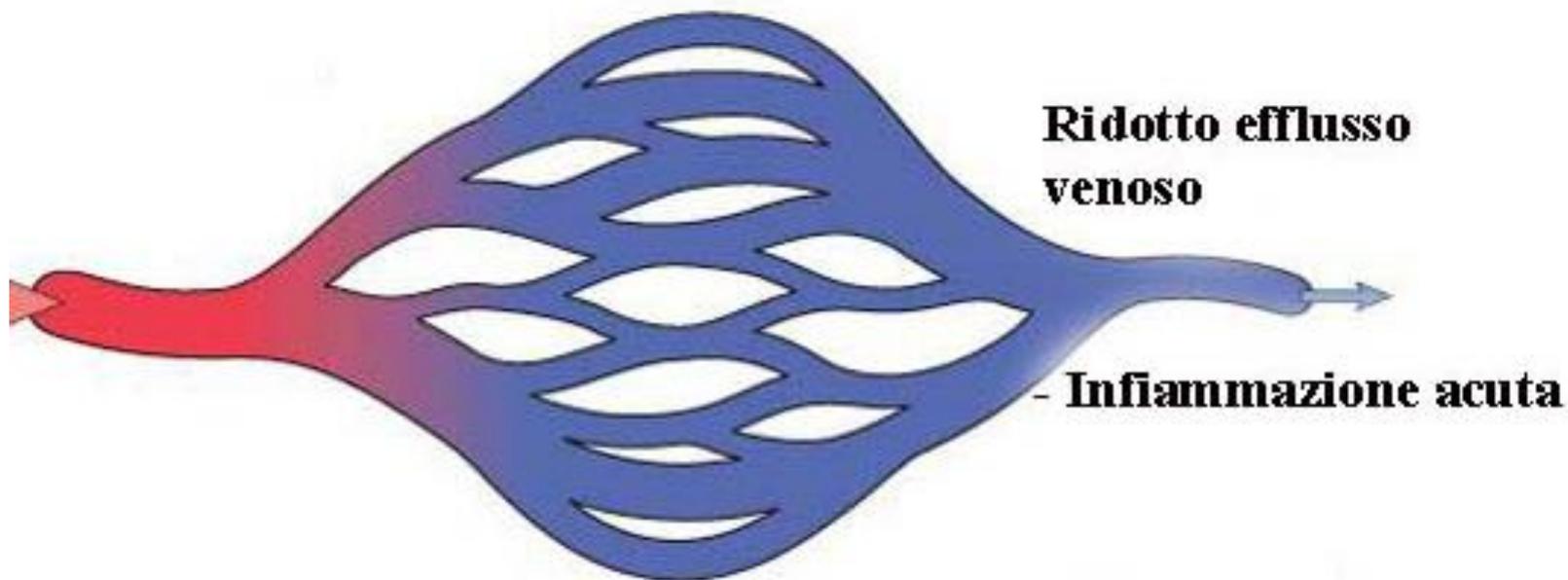
Passiva: è dovuta al diminuito deflusso di sangue venoso o per aumento del calibro dei vasi.

Nelle fasi iniziali dell'infiammazione acuta, l'iperemia è **attiva per dilatazione delle arteriole pre-capillari**



In progresso di tempo, l'iperemia diventa passiva, a causa della:

- Apertura della rete capillare
- Dilatazione della venule post-capillari



L'iperemia diventa passiva, perché

- L'apertura del microcircolo causa l'aumento della sezione complessiva del letto vascolare.
- Poiché la velocità di flusso è inversamente proporzionale alla sezione del vaso, questo si traduce in rallentamento fino alla stasi

Iperemia passiva è sinonimo di **congestione**

Dal latino *congèrere*, ammassare. In senso stretto significherebbe «*ammassamento di sangue*».

Il *Rubor* e *Calor* dipendono dall'**iperemia**
nella parte infiammata

Angioflogosi: è la reazione vascolare che si verifica nell'infiammazione acuta e che modifica il passaggio di fluidi nel microcircolo

Tempo 1. Vasodilatazione di arteriole e venule, apertura degli sfinteri precapillari, aumento del flusso ematico

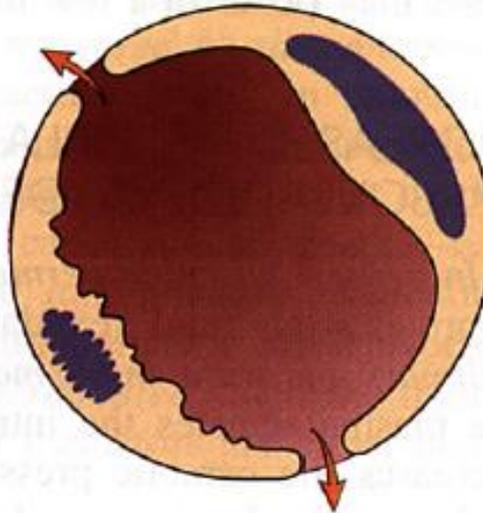
Tempo 2. Aumento della permeabilità endoteliale

Come si realizza l' aumento della permeabilità vascolare

MECHANISMS OF VASCULAR LEAKAGE IN ACUTE INFLAMMATION

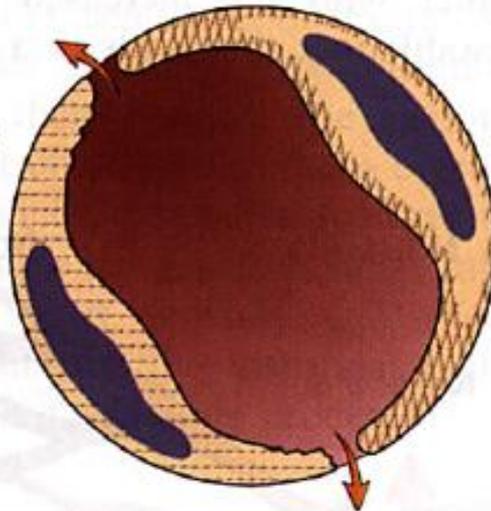
Gaps: Endothelial contraction

- Venules
- Vasoactive mediators (histamine, leukotrienes, etc.)



Gaps: Cytoskeletal reorganization

- Mostly venules; capillaries
- Cytokines (e.g., interleukin-1 and tumor necrosis factor)
- Hypoxia



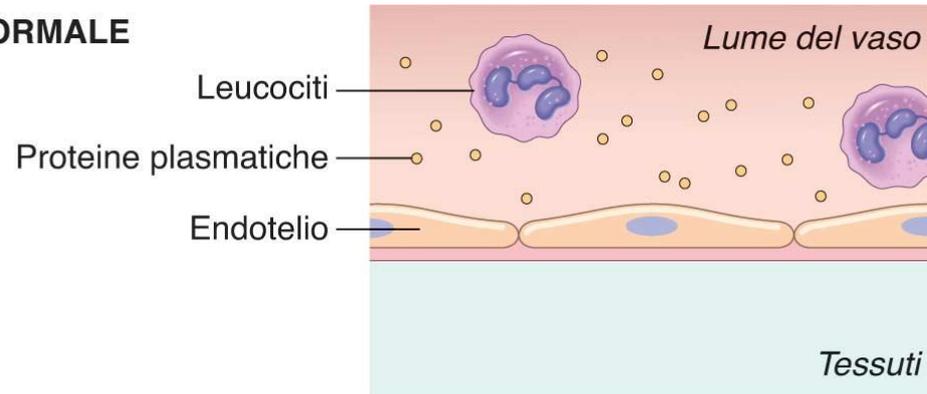
Picco dell'effetto dopo 3-4 ore.

Durata diversi giorni

In che modo l' endotelio diviene permeabile durante l' infiammazione?

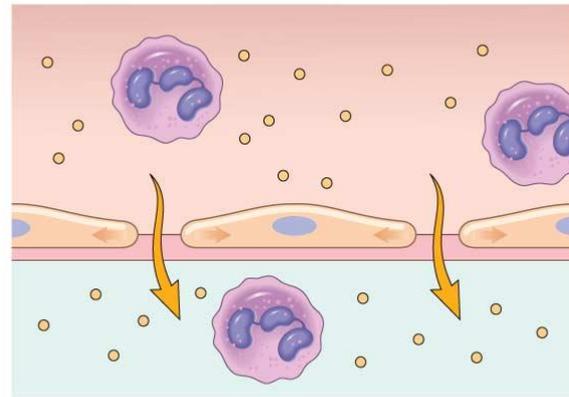
- 1) Formazione di aperture tra le cellule endoteliali delle venule:** meccanismo più comune. Dovuto all'azione di diversi mediatori chimici (istamina, bradichinina, leucotrieni, sostanza P) Si instaura rapidamente (15-30min), è reversibile e di breve durata → Risposta immediata transitoria. Interessa solo le venule (maggior densità di recettori per i mediatori come istamina e sostanza P).
- 2) Riorganizzazione del citoscheletro (retrazione endoteliale):** meccanismo reversibile. Porta alla formazione di aperture endoteliali per riorganizzazione del citoscheletro che fa retrarre le cellule le une dalle altre. È una risposta ritardata (4-6h) e di lunga durata (>24h)
- 3) Aumento della transitosi attraverso il citoplasma endoteliale:** ovvero aumento del traffico di liquido e proteine attraverso le cellule

A. NORMALE



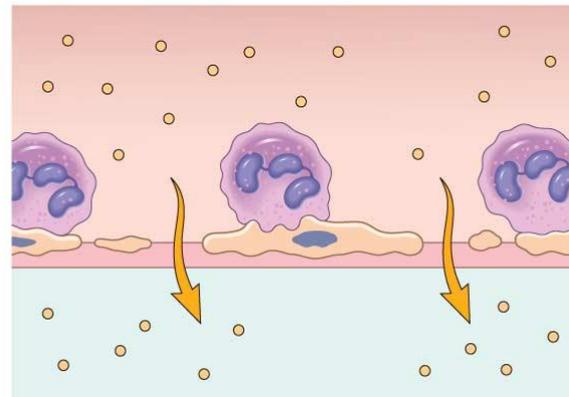
B. RETRAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI

- Indotta dall'istamina e da altri mediatori
- Immediata e di breve durata (minuti)

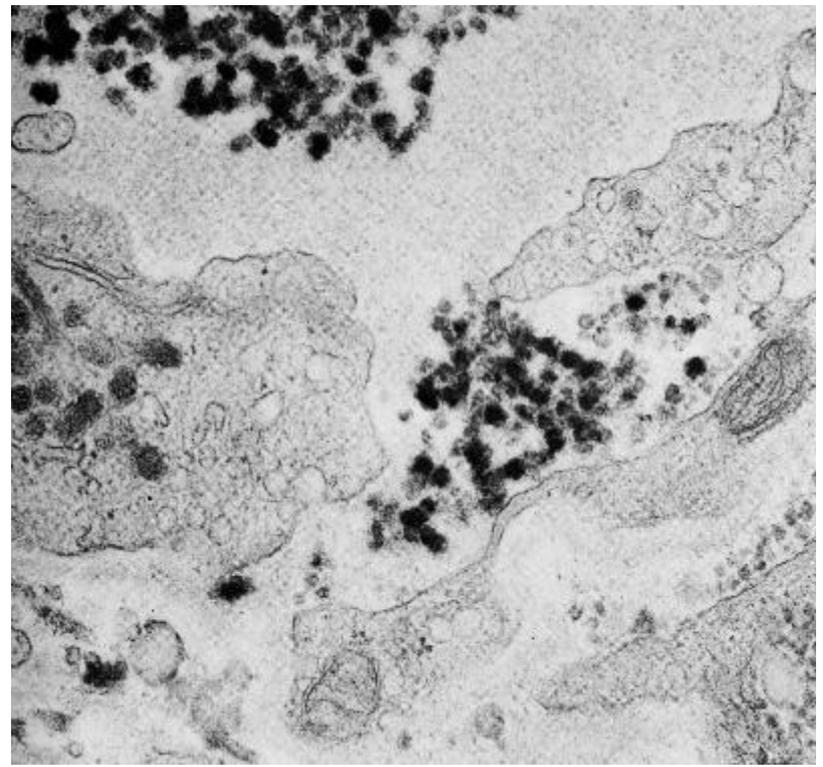
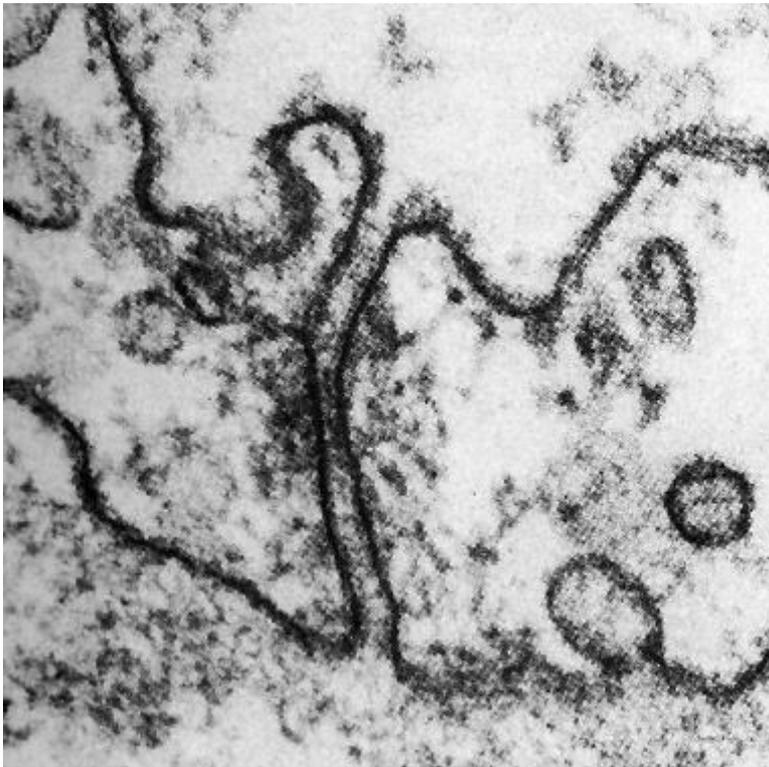


4) C. DANNO ENDOTELIALE

- Causato da ustioni e da alcune tossine microbiche
- Immediata; può essere persistente (da ore a giorni)



L'aumento della permeabilità è dovuto all'apertura delle giunzioni inter-endoteliali e alla contrazione delle cellule endoteliali



A. Vasodilatazione



Essudazione



B. Aumento di permeabilità

Lo scambio di liquido tra plasma sanguigno e liquido interstiziale è regolato dalle **Forze di Starling**: la quantità di liquido che filtra all'esterno all'estremità arteriolare dei capillari equivale all'incirca alla quantità di liquido che viene riassorbita all'estremità venulare.

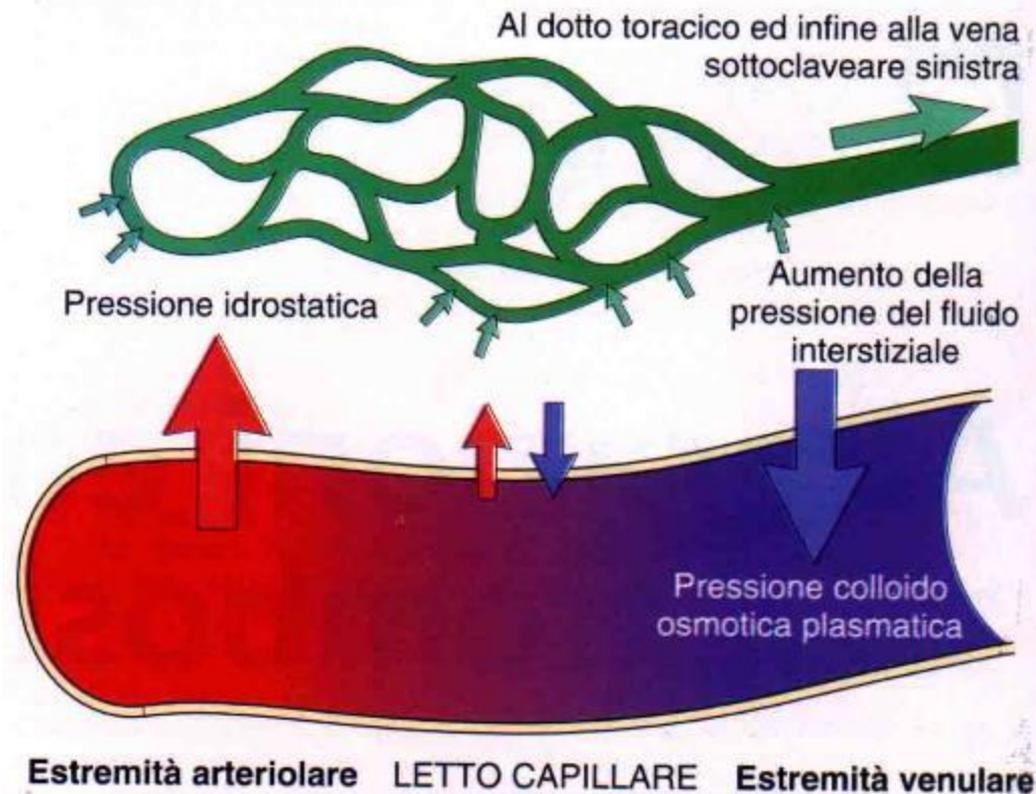


Figura 5-1. Fattori che influenzano l'equilibrio dei fluidi attraverso le pareti dei capillari. La pressione capillare idrostatica ed osmotica sono normalmente equilibrate in modo da non produrre perdita o acquisto *netto* di liquidi alle due estremità dei capillari. Tuttavia, l'*aumento* della pressione idrostatica o la *diminuzione* della pressione colloidale osmotica portano ad accumulo netto di liquido extravascolare (*edema*). Con l'aumento della pressione del fluido interstiziale, il tessuto linfatico drena la maggior parte di questo eccesso di liquido, che alla fine ritorna alla circolazione attraverso il dotto toracico. Se viene superata la capacità drenante dei linfatici, si forma edema persistente nei tessuti.

Il bilancio normale dei liquidi è mantenuto da due gruppi opposti di forze:

1) Quelle che causano **USCITA** di liquido dal letto vascolare:

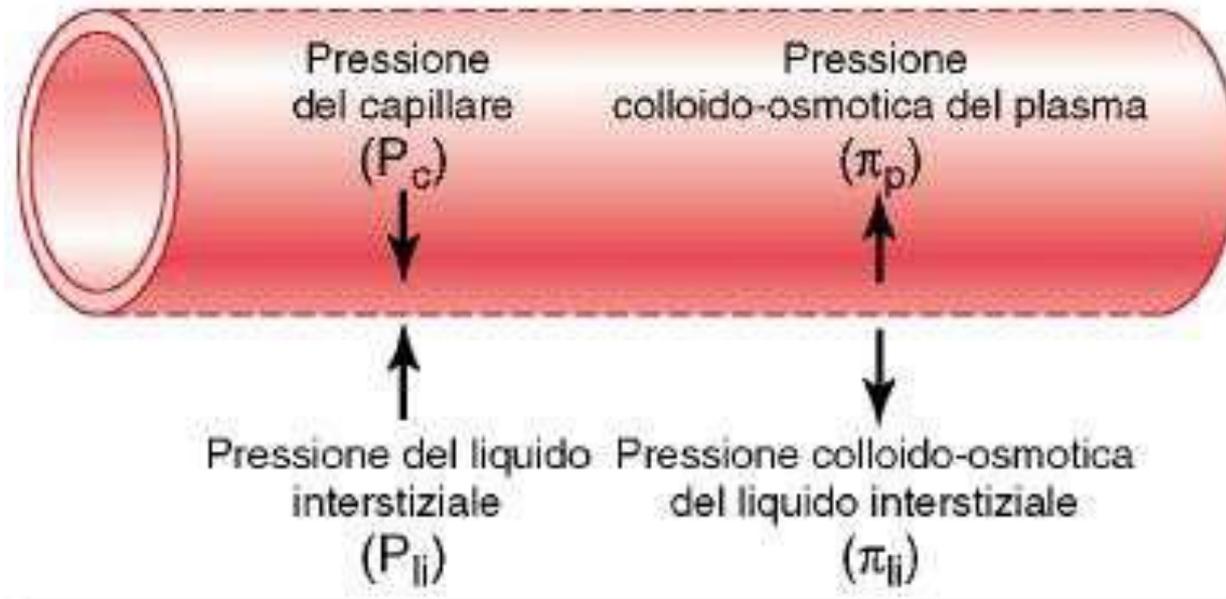
- a. pressione idrostatica intravasale
- b. pressione osmotica del liquido interstiziale

2) Quelle che causano **ENTRATA** di liquido nel letto vascolare:

- a. pressione osmotica delle proteine plasmatiche (pressione oncotica)

Questo è vero per circa il 90% del liquido. Il restante 10% viene drenato dai vasi linfatici per poi tornare nel circolo sanguigno.

Equazione di Starling



$$\text{filtrazione netta} = K[(P_{\text{cap}} - P_{\text{int}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{int}})]$$

ΔP $\Delta \pi$

K = coefficiente di filtrazione (permeabilità dei capillari x area)

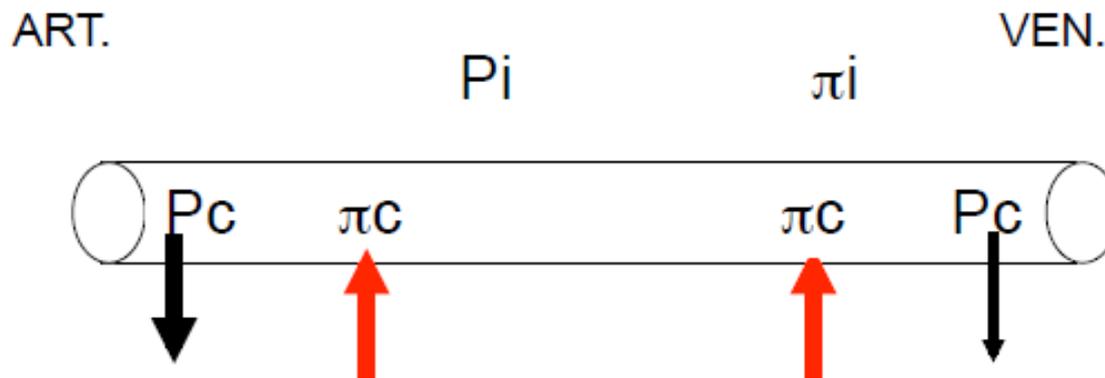
σ = coefficiente di riflessione delle proteine ($0 < \sigma < 1$)

ΔP [mmHg] è la differenza di pressione idraulica tra l'interno dei capillari e l'interstizio e solitamente ha valore positivo, per cui contribuisce al flusso in uscita dal capillare.

$\Delta \pi$ [mmHg] è la differenza di pressione oncologica tra interno dei capillari e interstizio

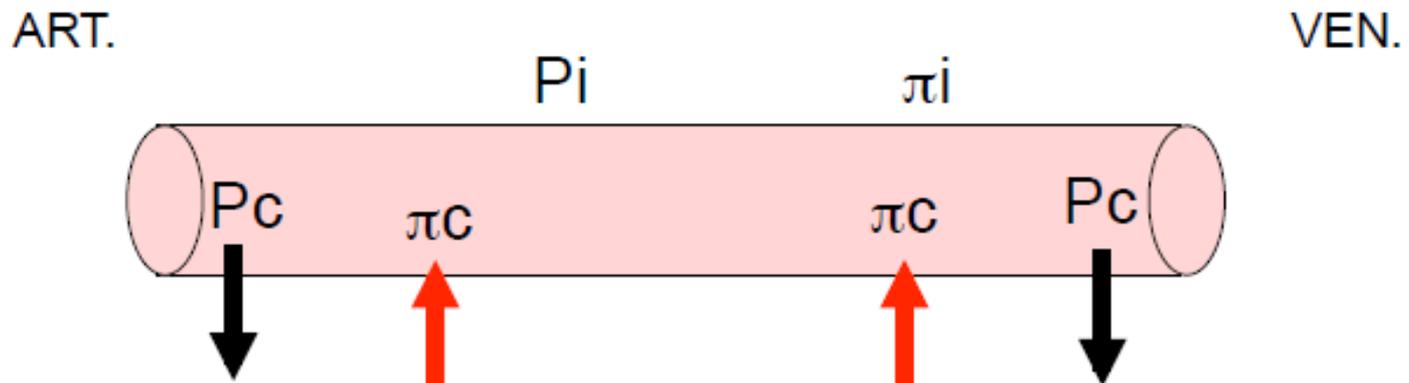


Le forze di Starling nel microcircolo NORMALE



pr. idrostatica capillare = P_c	30 mmHg	10 mmHg
pr. oncotica del plasma = Π_c	28 mmHg	28 mmHg
pr. idrostatica Interstiziale (variabile) = P_i	-3 mmHg	- 3mmHg
p.r oncotica interstiziale = Π_i	8 mmHg	8 mmHg
Pr.in uscita	13 mmHg	Pr. in entrata
		7 mmHg

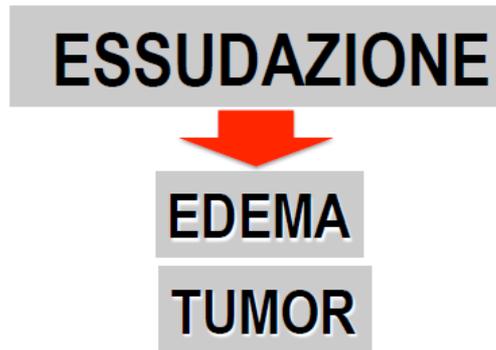
Le forze di Starling nel microcircolo INFIAMMATO



Il sistema linfatico non riesce a drenare tutto il liquido che filtra dai capillari e questo si accumula, provocando edema

dei plasma = π_c	28 mmHg	28 mmHg
pr. idrostatica Interstiziale negativa = P_i	- 3 mmHg	-3 mmHg
p.r oncotica interstiziale = π_i	8 mmHg	8 mmHg
Pr.in uscita	33 mmHg	Pr. in uscita 13 mmHg

In condizioni normali si ha una filtrazione dal distretto arteriolare a cui corrisponde un riassorbimento nel distretto venulare. Nell'infiammazione, invece, c'è un aumento della pressione idrostatica significativa, che fa sì che ci sia sempre una filtrazione netta dal distretto arteriolare, venulare e capillare.



Definizione di **edema**: accumulo di liquido nello spazio interstiziale extracellulare di un tessuto

Non tutti gli edemi sono infiammatori

- Edema idrostatico
- Edema ipoproteico
- Edema linfatico
- Edema tossico

Edema idrostatico
(es. da insufficienza cardiaca)



Essudato-Trasudato

- **EDEMA INFIAMMATORIO, ESSUDATO**: liquido di origine plasmatica prodotto nell'inflammazione. Il suo peso specifico è elevato (>1012).
L'essudato infiammatorio contiene proteine plasmatiche (in particolare immunoglobuline, fibrinogeno, complemento) e cellule (leucociti).
- **EDEMA NON INFIAMMATORIO, TRASUDATO**: è un ultrafiltrato del plasma. Il suo peso specifico è più basso dell'essudato (<1012) perché la fuoriuscita di proteine è scarsa e le cellule sono praticamente assenti.

RUOLO DELL'ESSUDATO

Diluizione: questo ruolo è particolarmente significativo in caso di infezioni con microorganismi patogeni: le tossine che essi spesso producono vengono diluite.

Azione battericida degli anticorpi e del complemento: queste due classi di proteine escono dal microcircolo nel corso della formazione dell'essudato e possono contribuire all'uccisione dei microorganismi e alla neutralizzazione delle loro tossine.

Contenimento: la trasformazione del fibrinogeno in fibrin e la polimerizzazione di questa costituisce un impedimento meccanico alla diffusione dell'agente patogeno.

Il continuo drenaggio dell'essudato da parte dei linfatici permette che microorganismi e tossine vengano trasportati ai linfonodi dove può innescarsi una risposta immunitaria adattativa.

Cambiamenti emodinamici

1. **Vasodilatazione= aumento del flusso ematico= calore e arrossamento**
2. **Riduzione del flusso per aumentata permeabilità vascolare; fuoriuscita di un liquido ricco in proteine (essudato)= edema**
3. **Aumento della viscosità del sangue dovuto alla perdita di liquidi= STASI che favorisce la marginazione dei leucociti**