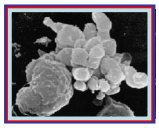
MODIFICAZIONI TESSUTALI IN RISPOSTA A CONDIZIONI PATOLOGICHE



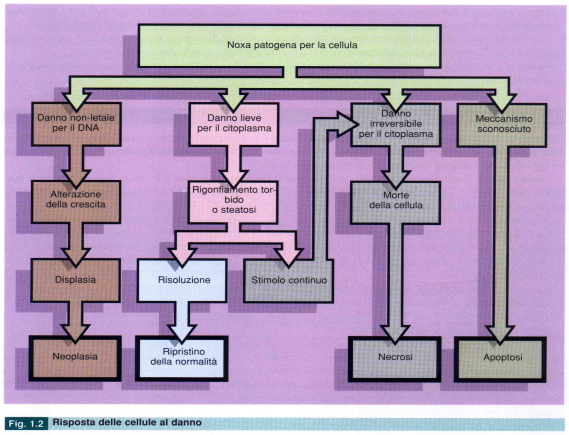


Fig. 1.2 Risposta delle cellule al danno

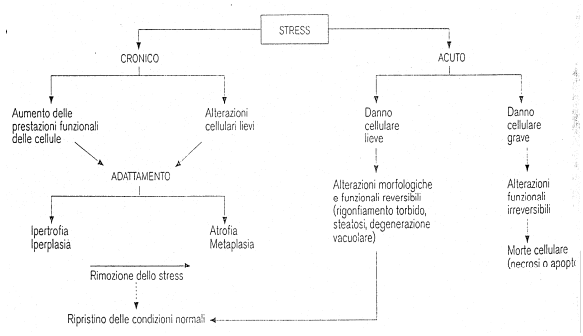
CAPACITA' RIGENERATIVA DI VARI TIPI DI TESSUTO

	Tipo cellulare	Commento
CELLULE PERENNI (incapaci di replicare il DNA)	Neuroni Adipociti Cell. Del cristallino	**Neuroni**: il DNA non si replica durante la vita postnatale Gli **adipociti** non si replicano, ma possono convertirsi in un fenotipo di tipo fibroblastico capace di replicarsi
(capaci di replicare il DNA)	Muscolo striato Miocardio Podociti glomerulari	I nuclei mantengono la capacità di replicarsi (muscolo) o di diventare poliploidi (miocardio) o di moltiplicarsi in vitro (podociti)
CELLULE STABILI	Epatociti Fibroblasti Endotelio Muscolo liscio	Il tasso mitotico è molto basso ma puo' insorgere un'ondata di rigenerazione
CELLULE LABILI	Midollo osseo Epiteli	Continuano a replicarsi tutta la vita

RISPOSTE CELLULARI AL DANNO

1) Danno cellulare acuto
2) Danno reversibile
3) Morte cellulare
   Necrosi
   Apoptosi
4) Alterazioni subcellulari nel danno subletale e cronico
5) Adattamenti cellulari
   Atrofia, Ipertrofia, iperplasia, metaplasia
6) Depositi intracellulari
7) Calcificazioni patologiche
8) Invecchiamento cellulare

LA RISPOSTA CELLULARE ALLO STRESS



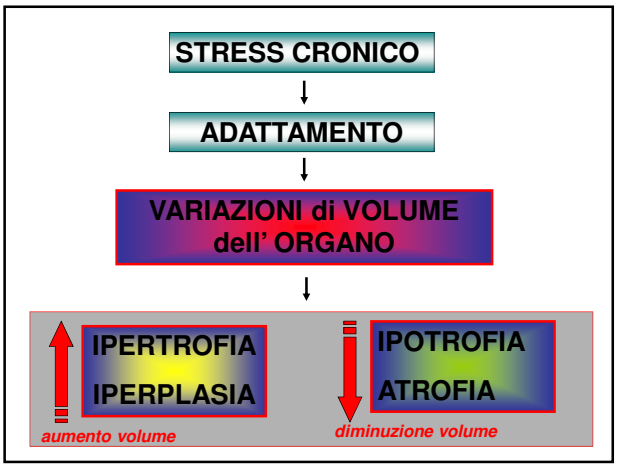
DANNO CELLULARE PERSISTENTE

STRESS PERSISTENTE

DANNO CRONICO (di lieve o di lunga durata) → **ADATTAMENTO CELLULARE**

Se viene rimosso in tempo la cellula puo' stabilizzarsi ad uno nuovo stato basale

IPERTROFIA
METAPLASIA
DISPLASIA
DEPOSITI INTRACELLULARI



IPERTROFIA ed IPERPLASIA

In quali tessuti si possono produrre?

IPERTROFIA:

tessuti costituiti da cellule perenni

1) Miocardio
2) Tessuto muscolare

IPERPLASIA:

tessuti con capacità replicative

1) Epiteli di rivestimento 2) Epiteli ghiandolari
3) Tessuto emopietico 4) Tessuto linfatico

IPERTROFIA ed IPERPLASIA

Quale è la patogenesi?

- Ipertrofie/Iperplasie da fattori congeniti
- Ipertrofie/Iperplasie da aumentata richiesta funzionale
- Ipertrofie/Iperplasie da aumentata liberazione di ormoni o fattori di crescita

Ipertrofia/iperplasia da fattori congeniti

malattia	cause
MACROSOMIA FETALE	
GIGANTISMO	
IPERTROFIA PILORICA	
ECCESSIVO SVILUPPO TRATTO GASTROITESTINALE	
IPERPLASIA SURRENE	madre con insufficienza surrenalica
IPERPLASIA TIROIDEA	madre con insufficienza tiroidea
IPERPLASIA ISOLE LANGERHANS	madre diabetica

Ipertrofia/iperplasia da aumentata liberazione di ormoni

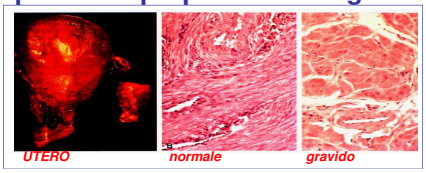
organo	cause
SURRENE	aumento ACTH
TIROIDE	aumento TSH
GIGANTISMO	aumento GH
PROSTATA	aumento testosterone

Ipertrofia/iperplasia da aumentata richiesta funzionale

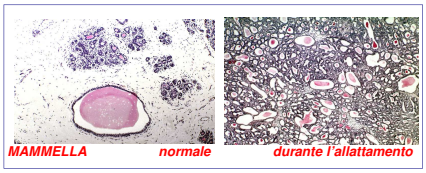
organo/tessuto	cause
IPERTROFIA CARDIACA	aumentata richiesta funzionale fisiologica (atleti), patologica (vizi valvolari)
IPERTROFIA MUSCOLI SCHELETRICI	attività fisica
IPERTROFIA MUSCOLATURA LISCIA	vescica(stenosi uretrale stomaco(stenosi pilorica o duodenale)
IPERTROFIA/IPERPLASIA ORGANI PARI (rene,surrene,ovaio)	asportazione o silenzio funzionale di uno di essi
IPERTROFIA/IPERPLASIA Fegato,tiroide,tessuto linfatico	asportazione,silenzio funzionale di cospicua parte d'organo
IPERPLASIA ERITROBLASTI/ERITROCITI	soggetti che vivono ad alte quote

IPERTROFIA ed IPERPLASIA

Ipertrofie/Iperplasie fisiologiche

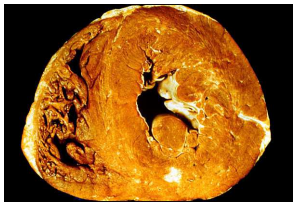


UTERO normale gravido



MAMMELLA normale durante l'allattamento

Ipertrofie/Iperplasie PATOLOGICHE



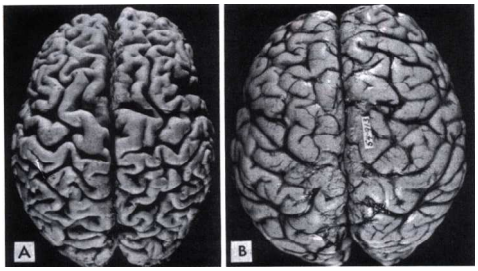
CUORE ipertrofico

IPERTROFIA ed IPERPLASIA

le conseguenze fisiopatologiche:

IPERTROFIA	IPERPLASIA
miglioramento attività funzionale (**aumento volume cellulare senza parallelo sviluppo letto vascolare**)	miglioramento attività funzionale (**aumento numero di cellule con parallelo sviluppo letto vascolare**)
RISCHIO ISCHEMICO	RISCHIO NEOPLASIE

IPOTROFIA E ATROFIA



soggetto maschio di 82 anni soggetto maschio di 36 anni

Ipotrofie/atrofie fisiologiche

organo	età
DOTTO DI BOTALLO,VENE OMBELICALI	neonato
TIMO	accrescimento
TUTTI I TESSUTI	senescenza

Ipotrofie/atrofie da ridotto apporto nutritivo

localizzazione	causa
GENERALIZZATE	inanizione da digiuno protratto o insufficiente nutrizione
LOCALIZZATE	1) da compressione esterna o tumori 2) stenosi arteriose, compressione vasi, stasi ematica 3) aumento matrice extracellulare (amiloidosi, sclerosi)

Ipotrofie/atrofie da ridotta stimolazione funzionale o ormonale

organo	cause
MUSCOLO	immobilizzazione,denervazione, degenerazione neuronale,lesione tendini
GHIANDOLE ESOCRINE (salivari,pancreas)	ostruzione dotti escretori
GHIANDOLE ENDOCRINE (tiroide,surrene,testicoli,ovaie)	dimuzione ormoni stimolanti
MAMMELLE,UTERO,OVAIE Mucosa vaginale	menopausa

METAPLASIA

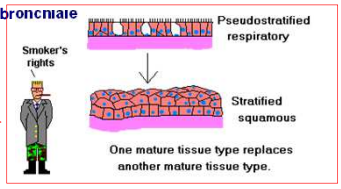
Sostituzione di un tipo cellulare differenziato con un altro con differenziazione diversa.

Esempi:

metaplasia squamosa epiteliobronchiale

leucoplachia

cause, evoluzione



Adattamenti cellulari al danno

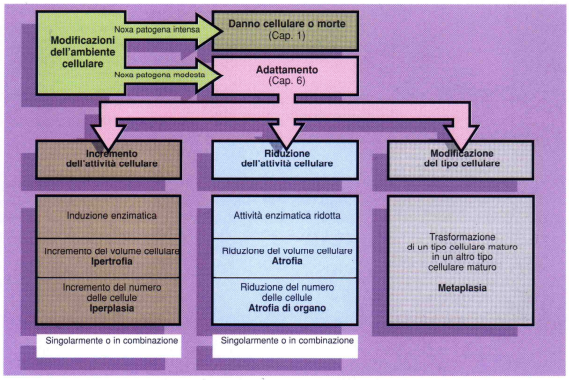


Fig. 1.1 Adattamento cellulare

Adattamenti cellulari della crescita e del differenziamento

Le cellule possono rispondere ad eccessive sollecitazioni fisiologiche o a stimoli patologici andando incontro a una varietà di adattamenti cellulari di tipo morfologico e fisiologico. In questa situazione la cellula acquisisce un nuovo equilibrio, alterato ma solido, che ne preserva la vitalità e ne modula le funzioni in risposta a stimoli. La caratteristica fondamentale che distingue questi adattamenti dalla neoplasia è il fatto che una volta cessato lo stimolo, la situazione può tornare alla normalità. Si tratta di fenomeni limitati ad un distretto dell'organismo.

Si possono avere modificazioni cellulari che riguardano:

- ✓ **la proliferazione;**
- ✓ **le dimensioni;**
- ✓ **il differenziamento.**

Adattamenti cellulari della crescita e del differenziamento

Un organo può andare incontro a:

a) variazioni positive o negative delle sue dimensioni:

- ✓ **iperplasia: aumento del numero delle cellule;**
- ✓ **ipertrofia: aumento delle dimensioni delle cellule;**

queste modificazioni riguardano solo e soltanto le cellule parenchimali (no: stasi, edema, infiammazione)

- ✓ **atrofia (ipoplasia e ipotrofia): diminuzione delle dimensioni, del numero e della funzione cellulare;**

b) alterazioni del differenziamento:

- ✓ **metaplasia;**
- ✓ **anaplasia;**
- ✓ **(displasia)**

Adattamenti cellulari della crescita

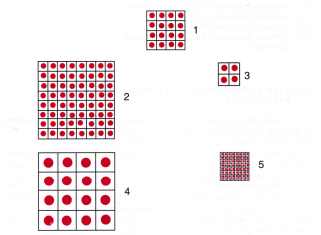


Figura 11.1
Variazioni delle dimensioni di un organo.
1) Normoplasia. Ciascun organo ha dimensioni costanti perchè costanti sono il numero e le dimensioni delle singole cellule parenchimali che lo costituiscono.
2) Iperplasia. Aumento delle dimensioni di un organo per aumento del numero delle cellule parenchimali che lo costituiscono.
3) Ipoplasia. Riduzione delle dimensioni di un organo per riduzione del numero delle cellule che lo costituiscono.
4) Ipertrofia. Aumento delle dimensioni di un organo per aumento delle dimensioni delle singole cellule parenchimali che lo costituiscono.
5) Ipotrofia. Riduzioni delle dimensioni di un organo per riduzione delle dimensioni delle singole cellule parenchimali che lo costituiscono.

STRESS CRONICO

↓

ADATTAMENTO

↓

VARIAZIONI di VOLUME dell' ORGANO

↓

IPERTROFIA
IPERPLASIA

aumento volume

IPOTROFIA
ATROFIA

diminuzione volume

Iperplasia

Aumento del volume di un organo/tessuto dovuto all'incremento numerico delle cellule-parenchimali- che lo compongono. Avviene in tessuti in cui le cellule possono proliferare.

1) Fisiologica
   - ✓ A seguito di aumento della stimolazione ormonale (proliferazione epitelio ghiandolare della mammella alla pubertà, durante la gravidanza e l'allattamento; utero -endometrio e miometrio- in gravidanza)
   - ✓ A seguito dell'aumento della richiesta funzionale-compensatoria (rigenerazione epatica a seguito di epatectomia parziale)
2) Patologica
   - ✓ ormonale (eccessiva stimolazione ormonale; es iperplasia-benigna-dell'endometrio per eccesso assoluto o relativo di estrogeni/iperestrogenismo -lesione precancerosa)
   - ✓ riparazione delle ferite (da eccesso di fattori di crescita)
   - ✓ infezione da virus (verruche e lesioni cutanee delle mucose da papillomavirus)
   - ✓ iperalimentazione: induce iperplasia delle cellule adipose

Ipertrofia

Aumento del volume di un organo/tessuto dovuto all'aumento delle dimensioni delle cellule-parenchimali- che lo compongono. A differenza del rigonfiamento idropico le cellule ipertrofiche non contengono un eccesso di acqua o di elettroliti.

Avviene spesso in tessuti in cui le cellule hanno perso la capacità di dividersi.

1) Fisiologica
   - ✓ ormonale (utero in gravidanza; ipertrofia + iperplasia; mammella durante allattamento)
   - ✓ compensatoria/aumento della domanda funzionale (negli atleti uso abnorme di steroidi anabolizzanti; iperproduzione di TSH (gozzo) in caso di carenza di iodio non viene prodotto l'ormone tiroideo e viene a mancare il meccanismo a feedback sulla secrezione del TSH).
2) Patologica
   - ✓ compensatoria, da accresciuta richiesta funzionale: (miocardio stenosi aortica; muscolo dopo ripetuto esercizio fisico; asportazione di un rene, il rene controlaterale ipertrofizza per compensare l'aumentata richiesta funzionale).

CAUSE DI IPERTROFIA O IPERPLASIA

CAUSA	ESEMPIO
Aumentata richiesta funzionale	Pressione sanguigna elevata: ipertrofia miocardica
Stimolazione endocrina	Estrogeni: ipertrofia uterina
Aumentata nutrizione	Eccesso calorico: ipertrofia muscolare o del tex adiposo
Aumentata irrorazione	Fistole artero-venose: crescita accelerata degli arti
Fattori meccanici	Trazione sulla cute: ipertrofia/iperplasia cutanea
Squilibrio tra catabolismo e anabolismo tissutale	Osso: osteoporosi
Agenti farmacologici	Ipertrofia delle ghiandole salivari

IPERTROFIA GHIANDOLARE

TIROIDE NORMALE

Goitre–Iodine Deficiency

GOZZO TIROIDEO DA DEFICIT DI IODIO

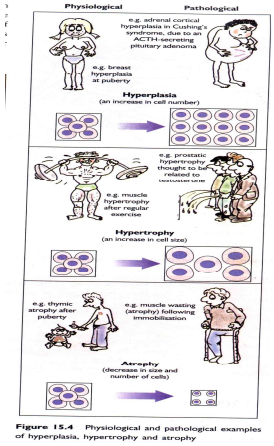
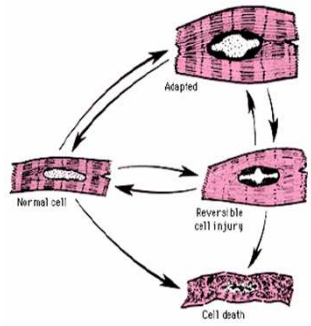
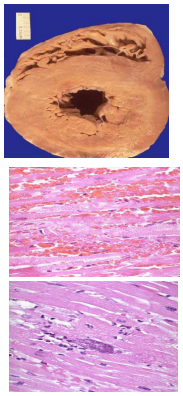


Figure 15.4 Physiological and pathological examples of hyperplasia, hypertrophy and atrophy





Atrofia

Diminuzione del volume di un organo/tessuto dovuta alle diminuite dimensioni delle cellule-parenchimali- che lo compongono o alla perdita delle stesse per apoptosi. Le cellule atrofiche hanno funzionalità ridotta ma non sono morte. Quando un organo o un tessuto sono congenitamente poco sviluppati si parla di ipoplasia.

Aplasia: quando un organo o un tessuto non si è sviluppato per niente (aplasia del rene sinistro) o le sue cellule hanno cessato di dividersi (aplasia del midollo osseo in corso di anemia aplastica)

La atrofia può essere fisiologica e patologica e determinata da una riduzione della attività funzionale o alla riduzione della stimolazione ormonale:

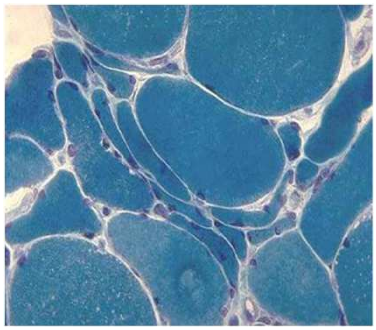
- ✓ Ridotto utilizzo: muscolo scheletrico (gamba ingessata), osso (osteoporosi) nei pazienti immobilizzati e astronauti;
- ✓ Perdita di stimolazione endocrina: utero dopo la gravidanza; dopo la menopausa, atrofia dell'endometrio, epitelio vaginale e mammella;
- ✓ Denervazione: muscolo scheletrico, poliomelite;
- ✓ Ipoperfusione prolungata: ischemia cronica; cervello nell'adulto;
- ✓ Iponutrizione: atrofia degli adipociti, (insufficienza di calorie proteiche – marasma- assunte porta allo smantellamento della muscolatura);
- ✓ Invecchiamento (atrofia senile): (cervello, cuore).

CAUSE DI ATROFIA

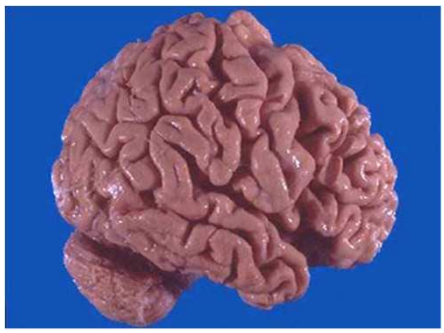
RIDOTTA FUNZIONE
INEDIA
RIDOTTA IRRORAZIONE
PRESSIONE LOCALE
OCCLUSIONE DEI DOTTI ESCRETORI
EFFETTI ORMONALI
SENESCENZA
DENERVAZIONE
AGENTI TOSSICI
RAGGI X
MECCANISMI IMMUNITARI

Renal Artery stenosis-AtrophyNephrosclerosis Atrophic Kidney

Muscle -Ischemic Atrophy



Cerebral atrophy – Alzheimer's:



Metaplasia

Modificazione reversibile per la quale un tipo cellulare differenziato (epiteliale o mesenchimale) adulto è sostituito da un altro tipo cellulare differenziato (per es cellule più adatte alla nuova situazione).

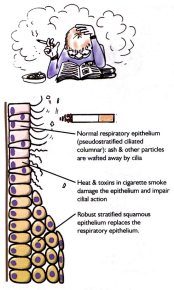


Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus

✓ <u>Metaplasia squamosa dell'epitelio respiratorio:</u> epitelio cilindrico specializzato della trachea e dei bronchi sostituito da pavimentoso stratificato (fumatori; perdita della produzione del muco);

✓ <u>Metaplasia squamosa dei dotti biliari:</u> epitelio cilindrico secretorio sostituito da pavimentoso stratificato non funzionale (calcoli)

✓ Ulcera gastrica

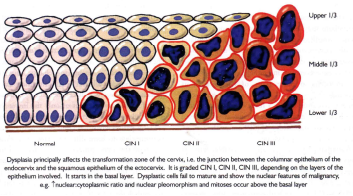
La persistenza degli stimoli che predispongono alla metaplasia (epiteliale) <u>può</u> indurre la trasformazione cancerosa proprio nell'epitelio metaplastico.

Displasia

Situazione che indica anomalie nel differenziamento di cellule epiteliali o mesenchimali sottoposte a stimoli proliferativi.

✓ <u>Displasia squamosa dell'epitelio della cervice uterina:</u> (CIN: neoplasia intraepiteliale cervicale)

✓ <u>Displasia squamosa dell'epitelio respiratorio:</u> (fumatori).



Dysplasia principally affects the transformation zone of the cervix, i.e. the junction between the columnar epithelium of the endocervix and the squamous epithelium of the ectocervix. It is graded CIN I, CIN II, CIN III, depending on the layers of the epithelium involved. It starts in the basal layer. Dysplastic cells fail to mature and show the nuclear features of malignancy, e.g. ↑nuclear:cytoplasmic ratio and nuclear pleomorphism and mitoses occur above the basal layer

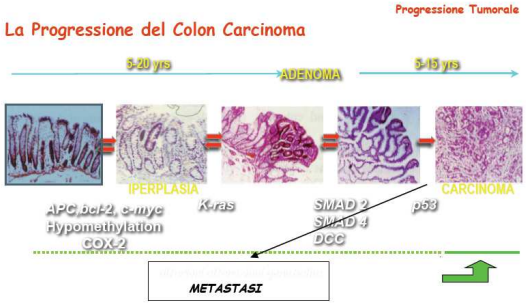
Displasia > Neoplasia (carcinoma *in situ*: epitelio di rivestimento viene rimpiazzato da uno strato di cellule maligne, ma i confini istologici sono "ancora" rispettati. La membrana basale è intatta > carcinoma invasivo)

Neoplasia (o tumore)

Si definisce Neoplasia:
"…una massa abnorme di tessuto la cui crescita supera quella dei tessuti normali e progredisce anche dopo la cessazione degli stimoli che l'hanno evocata" .
L'elemento cruciale di tutte le neoplasie è la refrattarietà agli stimoli predisposti al controllo della crescita.

Caratteristiche delle Neoplasie

• Le neoplasie benigne sono composte da cellule ben differenziate. Le maligne presentano in maniera variabile un fenotipo indifferenziato (anaplastiche):
- nuclei grandi ed ipercromatici
- rapporto nucleo/citoplasma 1:1 (norm 1:4 - 1:6)
- formazione di cellule giganti plurinucleate
- crescita disordinata (perdita della polarità)
• La perdita di differenziazione è progressivamente accompagnata dall'alterazione funzionale del tessuto neoplastico.



Non è ancora chiaro quale evento predispone una cellula trasformata ad acquisire ulteriori caratteristiche geno-fenotipiche. Si sostiene che la trasformazione possa indurre una "<u>instabilità genetica</u>" che rende la cellula suscettibile di altre mutazioni.