

STORIA DELLA PATOLOGIA

Antichi studi

Egiziani
Greci

Nascita dell'Anatomia patologica

Leonardo da Vinci (1452-1519)

Antonio Benivieni (1440-1502)

Giovambattista Morgagni (1682-1771)

La Patologia dei tessuti e delle cellule

Bichat (1771-1802)

Rudolf Virchow (1821-1905)

Patologia sperimentale

J. Cohnheim (1839-1884)

Patologia molecolare



Popolazioni



Individuali singoli



Organi



Tessuti



Cellule



Organelli cellulari



Molecole



Geni

Epidemiologia

Medicina interna

Fisiopatologia

Istopatologia

Citologia

Biochimica

Biofisica

Biologia molecolare

PATOLOGIA

Teoria umorale: sangue
flegma
bile gialla
bile nera

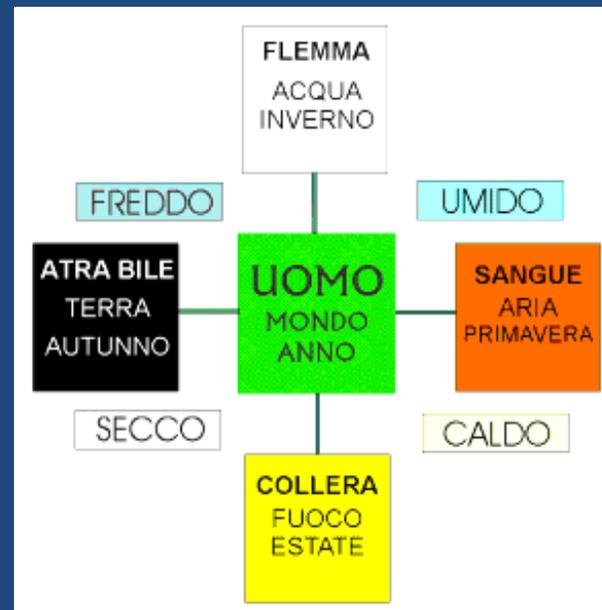
PATOLOGIA GENERALE

La **PATOLOGIA** è lo studio delle **MALATTIE**, cioè dei processi in cui particolari insiemi di attività fisiologiche hanno subito alterazioni e **DANNO MANIFESTAZIONI CLINICAMENTE RILEVABILI**.

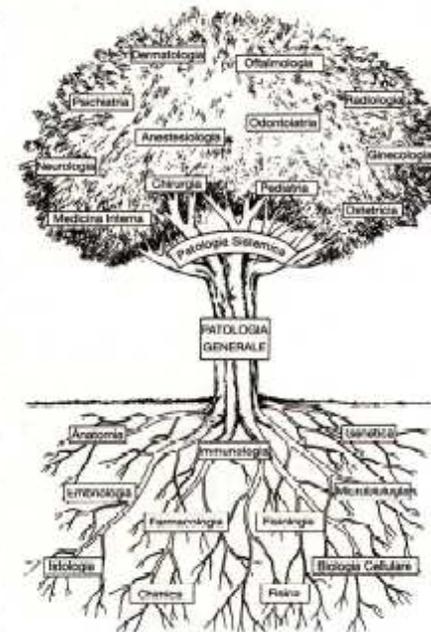
Le malattie, indipendentemente dal livello a cui si manifestano (l'intero organismo, un determinato organo, uno specifico tessuto), originano nelle cellule o colpiscono le cellule.

La **PATOLOGIA CELLULARE** diventa così la base naturale della medicina.

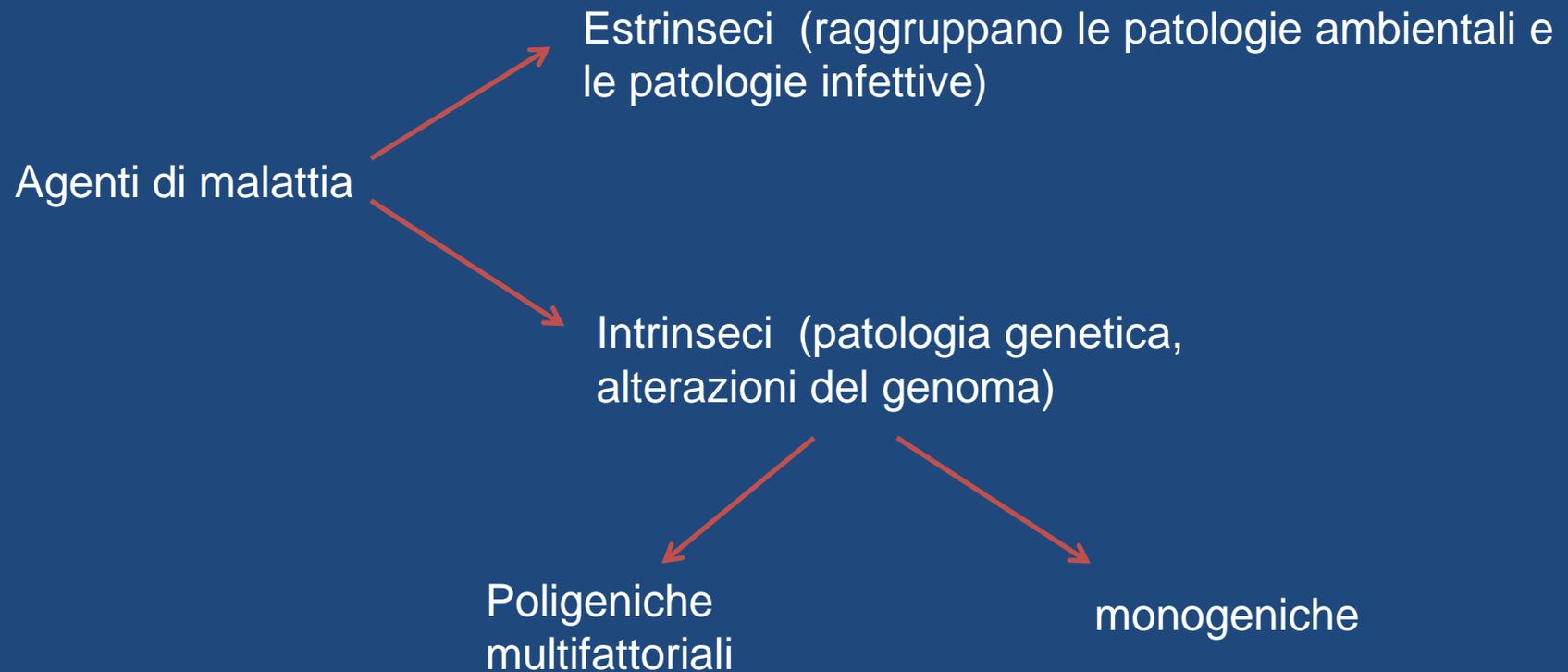
La **PATOLOGIA GENERALE** è la disciplina che studia gli agenti di malattia (**EZIOLOGIA**) e i meccanismi dei processi morbosi (**PATOGENESI**).



L'ALBERO DELLA MEDICINA



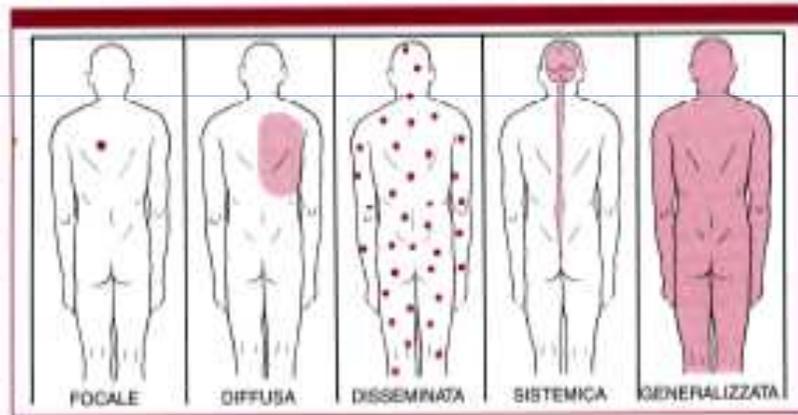
EZIOLOGIA (scienza che studia le cause delle malattie)



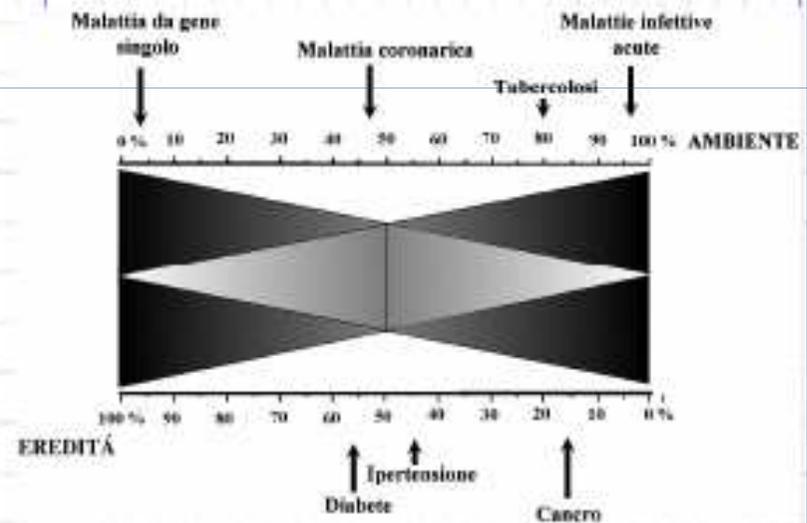
PATOGENESI

Meccanismi molecolari e biochimici dei processi morbosi

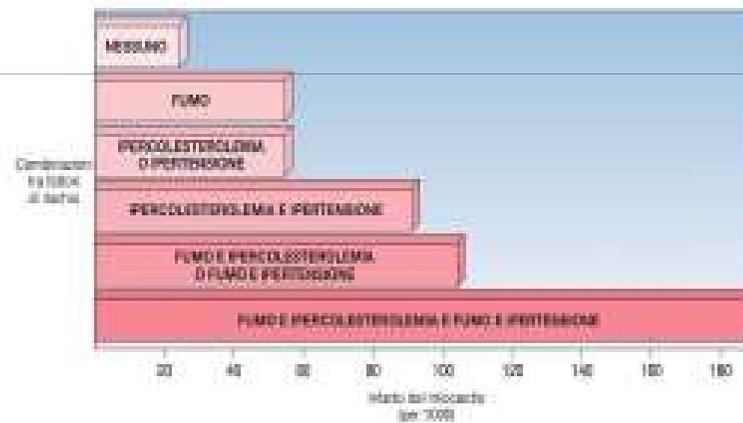
Distribuzione topografica delle malattie



Distribuzione tra fattori estrinseci ed intrinseci di malattia



Combinazione di fattori di rischio



EZIOLOGIA

CAUSE ESTRINSECHE: Alte /basse temperature

Effetti generali:

colpo di calore tropicale
colpo di calore comune
colpo di sole

Effetti locali:

ustioni

EMBRIOFETOPATIE

TAPPE FONDAMENTALI DELLO SVILUPPO DELL'EMBRIONE UMANO

Nelle prime due settimane:

Prime segmentazioni dello zigote. Formazione e impianto del trofoblasto. Sviluppo del blastoderma o placca primitiva. Formazione dell'ecto e dell'entoderma

Stadio presomitico- terza settimana

Formazione della linea primitiva; il blastoderma diviene trilaminare, perché si differenzia il mesoderma; in questo compare l'abbozzo primordiale del cuore. Comincia a svilupparsi la notocorda

Stadio somitico- da 20 a 30 giorni

Si sviluppano i somiti, si forma e si chiude il tubo neurale. Si abbozza l'embrione, con parte cefalica, tronco e parte caudale. Nella regione cardiaca si formano i tubi endocardici, alla fine della quarta settimana il cuore incomincia a battere e il sangue circola.

Secondo mese

L'embrione acquista aspetto umano e si allunga da 5 a 30 mm. Il volume aumenta di 200 volte. Si formano gli abbozzi degli arti e poi lo scheletro, e i muscoli e gli abbozzi delle gonadi. Tutti gli organi sono ormai abbozzati.

Terzo mese

Prosegue lo sviluppo e la differenziazione degli organi, che acquistano aspetto sempre più simile a quello definitivo.

DIFETTI NELL'EMBRIOMORFOGENESI

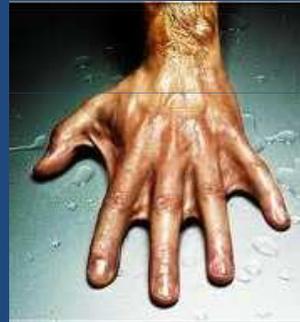
• AGENESIA

• ANOMALIE DISRAFICHE



• DIFETTI DI INVOLUZIONE

• DIFETTI DI DIVISIONE



• ATRESIA

• ECTOPIA



• DISTOPIA

CAUSE

Sono numerose , infettive, virali e batteriche, nutrizionale, dismetaboliche, ipervitaminosica, chimiche e fisiche.



Fig. 4.1- Cataratta congenita in neonato con infezione rubeolica in gravidanza.

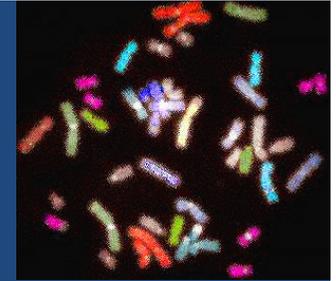
EMBRIOFETOPATIE DA AGENTI CHIMICI

Talidomide	Focomelia, palatoschisi, malformazioni viscerali
Warfarina	Ipoplasia nasale, ritardo mentale, calcificazioni epifisarie, brachidattilia
Difenilidantoina	IUGR, ritardo mentale, suture craniche, radice nasale depressa, palatoschisi, brachidattilia, malformazioni scheletriche e viscerali
Acido valproico	Fronte stretta, trigonocefalia, radice nasale piatta, difetti di chiusura del tubo neurale, ritardo psicomotorio
Retinoidi	Microcefalia, idrocefalo, difetti di chiusura del tubo neurale, asimmetria facciale, cardiopatie congenite, sordità cecità.
Aminopterina	Microcefalia, displasia delle ossa craniche, epicanto, orecchie a basso impianto, ritardo di accrescimento e psicomotorio
Alcol etilico	IUGR, microcefalia, facie triangolare, microftalmia, alterazioni scheletriche, ritardo mentale
iperfenilalaninemia	Microcefalia, ritardo mentale, naso prominente, orecchie a basso impianto

EMBRIOFETOPATIE DA AGENTI BIOLOGICI

EMBRIOFETOPIA	FENOTIPO
Citomegalovirus	Aborto, idrope, microcefalia, calcificazioni endocraniche, sordità neurosensoriale, corioretinite, piastrinopenia, Intrauterine growth retard: <i>IUGR</i>
Rosolia	Triade di Gregg (cataratta, sordità, cardiopatia), microcefalia, alterazioni ematologiche, <i>IUGR</i>
HIV	Ritardo della crescita, microcefalia, fronte prominente, naso piccolo, rime palpebrali allungate, deficit immunologico
Varicella-Zoster	Ritardo mentale, atrofia corticale, convulsioni, corioretinite, <i>IUGR</i>
Herpes Simplex	Microcefalia, encefalopatia, <i>IUGR</i>
Parvovirus B19	Aborto, idrope, poliviscerite, <i>IUGR</i>
Treponema Pallidum	Anemia, piastrinopenia, poliviscerite, corioretinite, alterazioni scheletriche, caput quadratum, osteocondriti, pseudoparalisi secondarie, <i>IUGR</i>
Toxoplasma Gondii	Microcefalia e idrocefalo, calcificazioni endocraniche, convulsioni, cataratta, <i>IUGR</i>

ABERRAZIONI CROMOSOMICHE

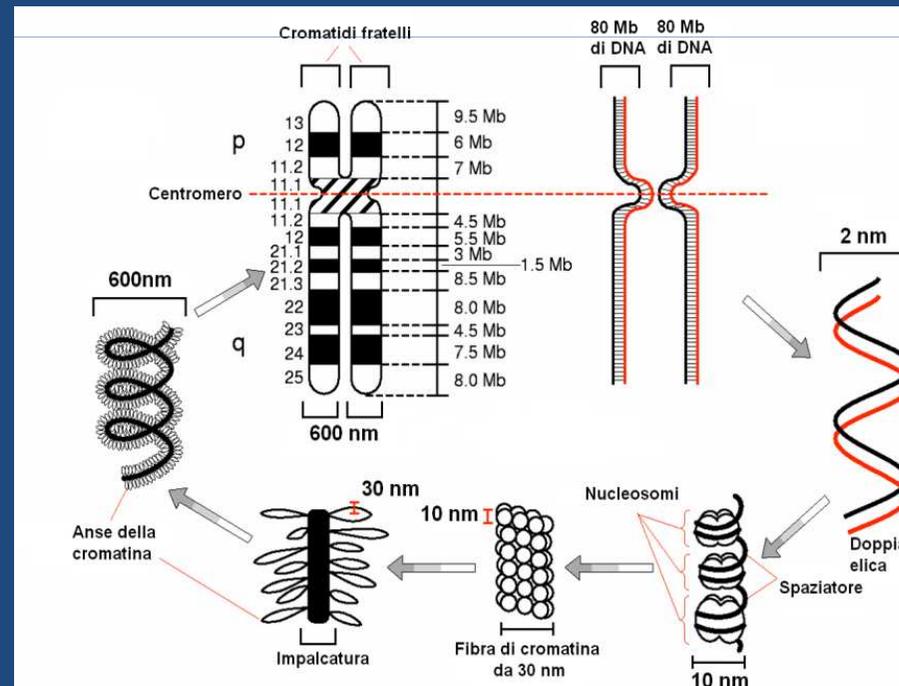


CITOGENETICA è lo studio dei cromosomi

0.5% DEI NEONATI: MALATTIE CROMOSOMICHE

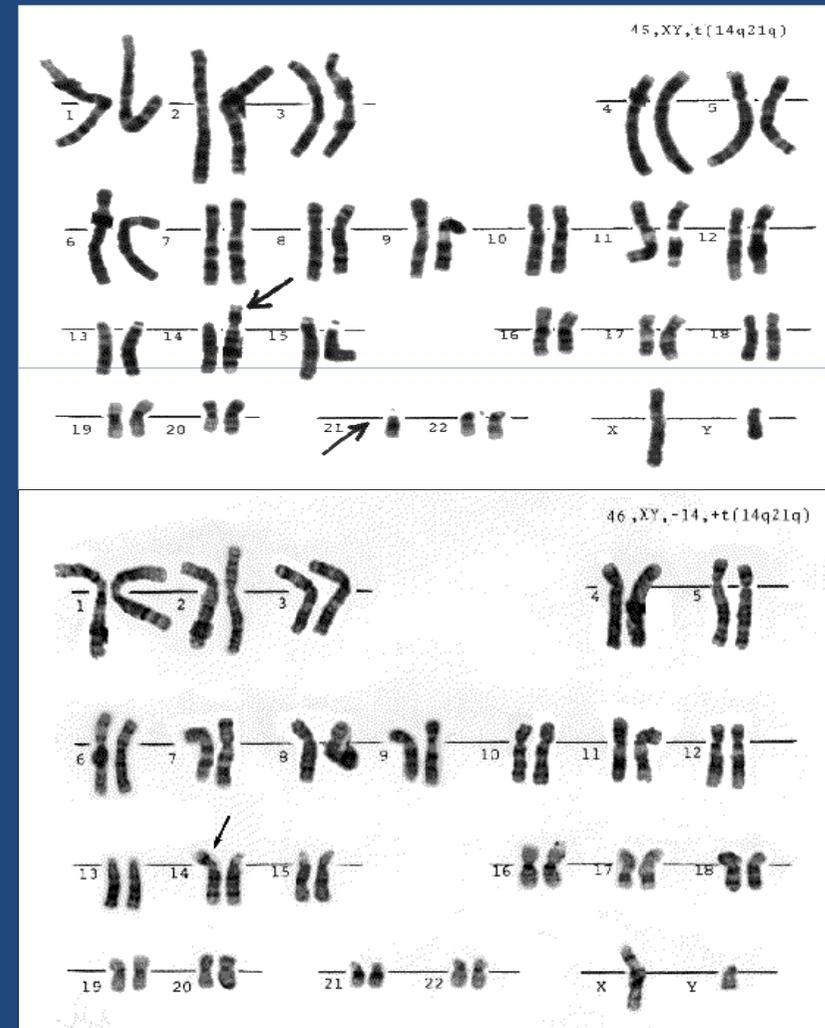
ANOMALIE CROMOSOMICHE IN CELLULE SOMATICHE: TUMORI

Struttura della cromatina

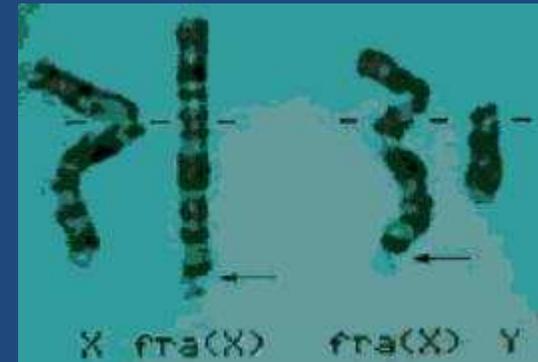


Anomalie cromosomiche

- **Bilanciate:**
 - nella maggioranza dei casi non sono correlate ad un fenotipo anomalo
- **Sbilanciate:**
 - sono correlate ad un fenotipo anomalo (malformazioni e/o ritardo mentale)



Sindrome dell'X fragile



Le persone affette dalla sindrome presentano tipicamente una faccia allungata, con orecchie larghe o "a sventola" e un basso tenore muscolare.

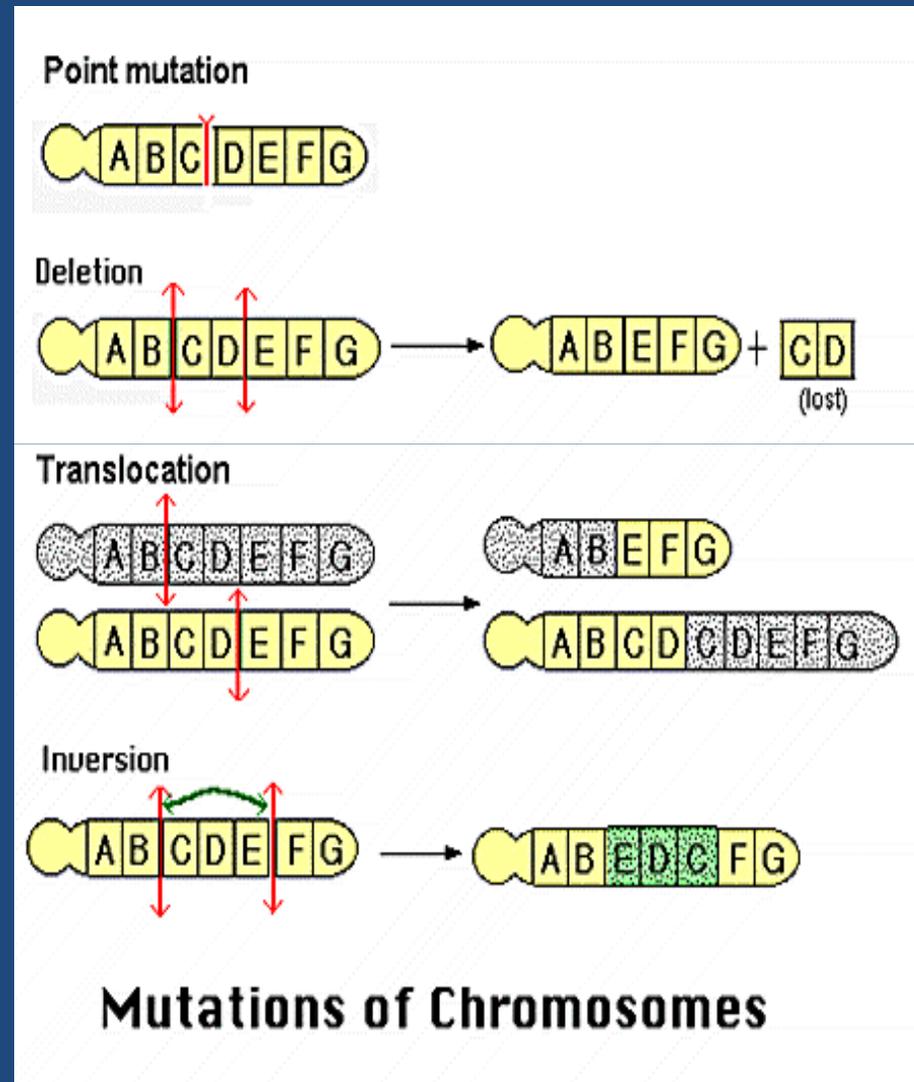
Quali sono le anomalie cromosomiche

Di numero

- trisomie
- monosomie
- triploidie
- tetraploidie

Di struttura

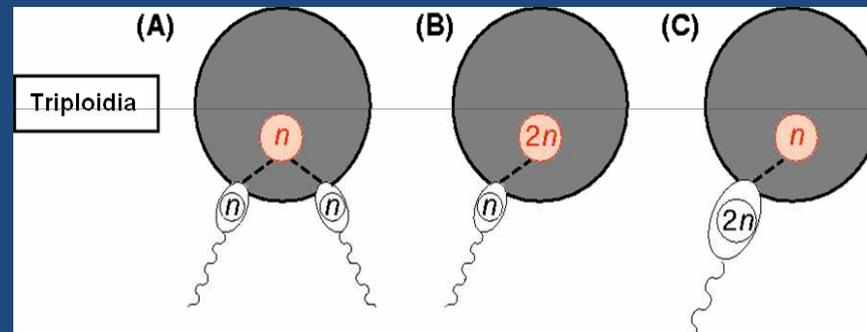
- traslocazioni
- inversioni
- delezioni
- duplicazioni



ANOMALIE DI NUMERO: CAMBIAMENTO NEL NUMERO DI CROMOSOMI SENZA ROTTURE CROMOSOMICHE

POLIPLOIDIE

- **TRIPLOIDIA** : dovuta a fecondazione di un singolo ovulo da parte di due spermatozoi (DISPERMIA) o dalla fecondazione che coinvolge un gamete diploide anomalo.



- **TETRAPLOIDIA**: dovuta al non completamento della prima divisione zigotica



ANEUPLOIDIA

MONOMIE e TRISOMIE

Perdita o acquisto di uno o più cromosomi

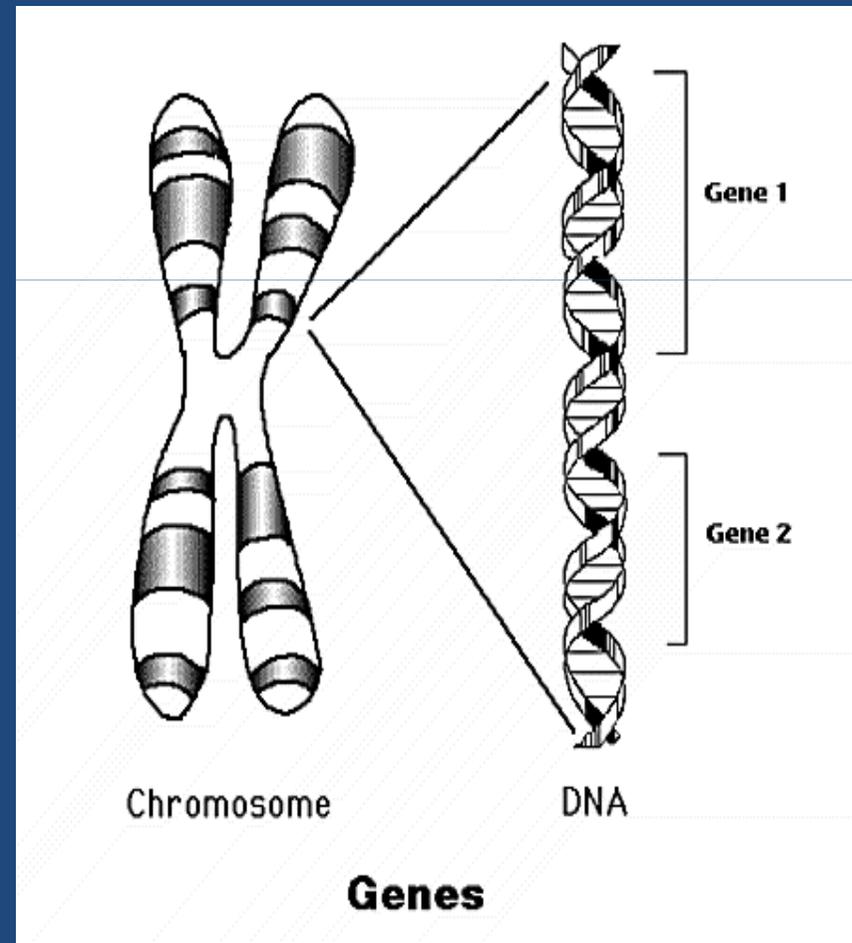
Presenti nello 0.36% dei nati vivi

CAUSE

- **NON-DISGIUNZIONE**: incapacità di cromosomi separati di appaiarsi durante la prima divisione meiotica, o dei cromatidi fratelli appaiati di separarsi nella seconda divisione meiotica. I due cromosomi o cromatidi congiunti migrano ad un polo e vengono inclusi in una sola cellula figlia, mentre l'altra avrà materiale genetico in meno
- **RITARDO ANAFASICO**: ritardata migrazione del cromosoma durante l'anafase, conseguente perdita del cromosoma. Mancata incorporazione di un cromosoma nel nucleo di una delle cellule figlie.

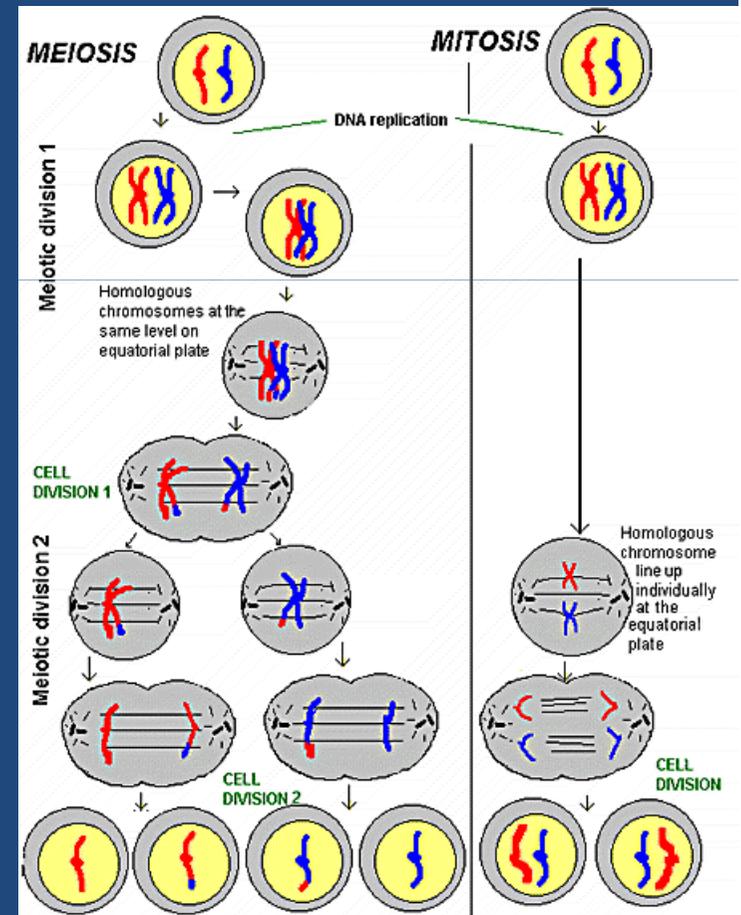
Gravità delle anomalie cromosomiche

- La gravità è correlata al tipo di cromosoma e alla quantità di geni interessati
- Tanto più grave è lo sbilanciamento cromosomico tanto più precoce sarà l'interruzione di gravidanza



La frequenza delle anomalie cromosomiche è:

- Direttamente correlata con l'età materna
- Inversamente correlata con l'epoca gestazionale



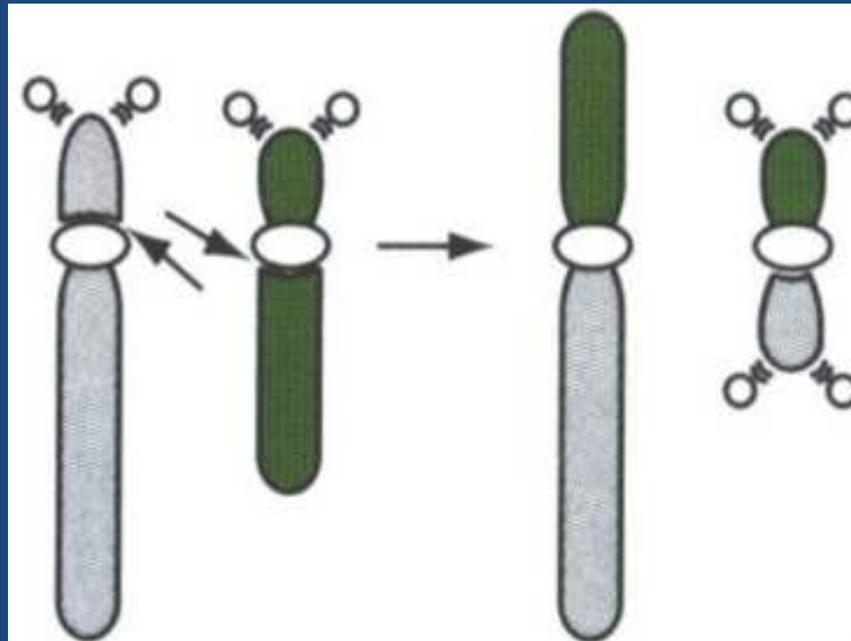
La frequenza delle anomalie cromosomiche alla nascita è 0.65%

• Trisomie	+21	0.12%	1 su 833
	+18	0.013%	
	+13	0.004%	
• Monosomie	45,X	0.024%	
• Tr. bilanciate		0.2%	1 su 500
• Tr. sbilanciate		0.05%	

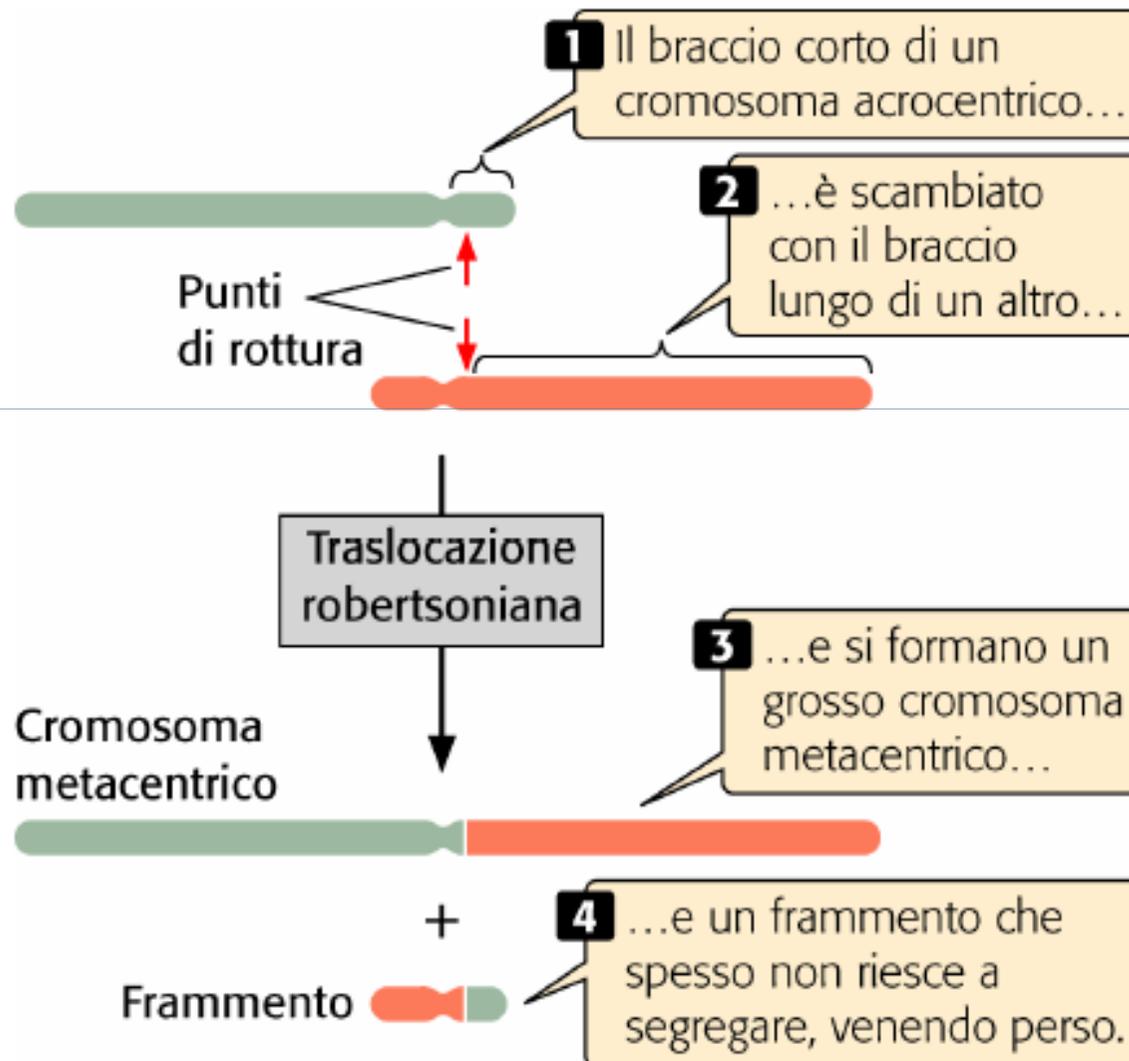
Nielsen et al. Human Genet. 1982 ; 61 : 98

TRASLOCAZIONE ROBERTSONIANA

- Le traslocazioni robertsoniane sono il più frequente riarrangiamento (1 su 1000)
- Interessano i bracci lunghi dei cromosomi acrocentrici, il braccio corto viene perso
- I portatori hanno un cariotipo caratterizzato soltanto da 45 cromosomi



Traslocazione Robertsoniana



Principali Aberrazioni Cromosomiche e Cromatidiche

Dicentrici

Anelli

Traslocazioni

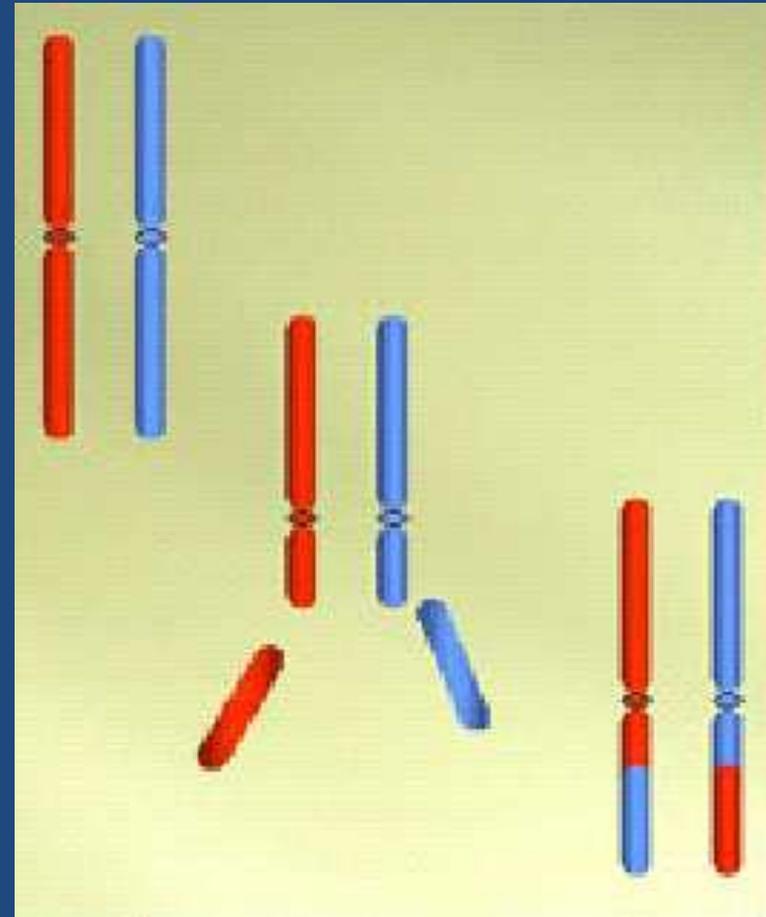
Delezioni

Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

Se due cromosomi sono rotti
prima della replicazione, i
frammenti possono scambiarsi e
ricongiungersi

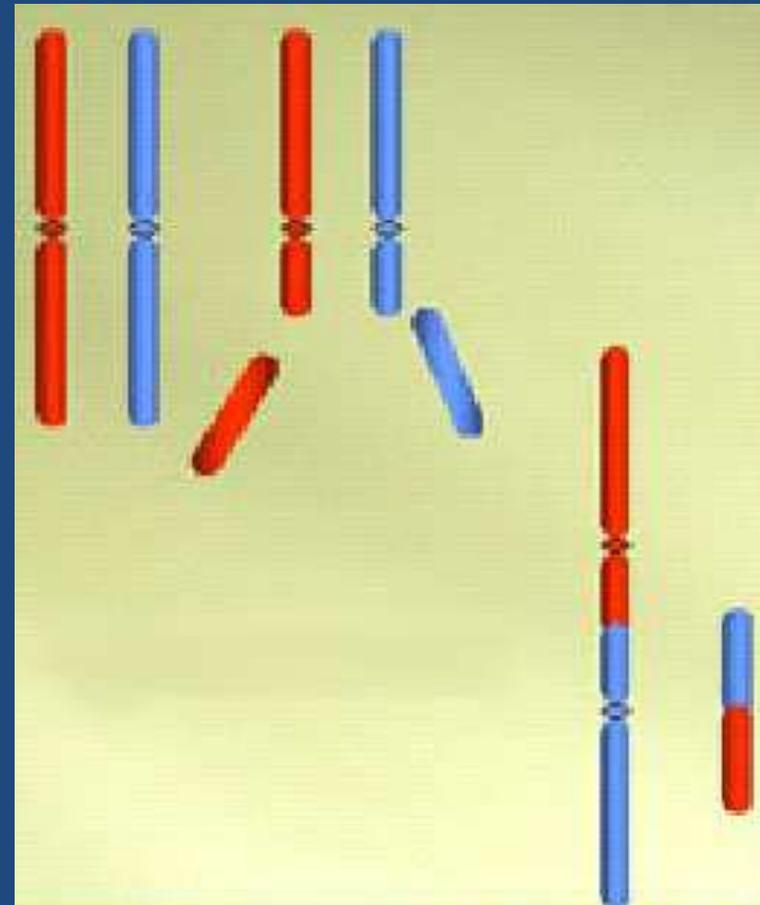
Si forma così una traslocazione
che dà luogo a cellule alterate
dopo la replicazione



Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

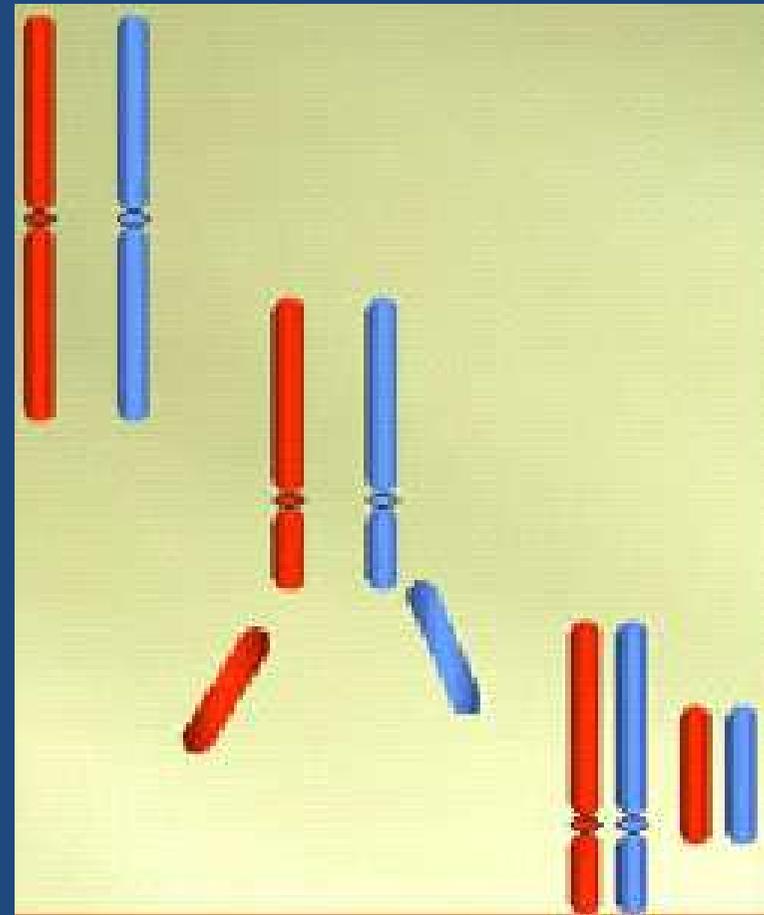
Se si ricongiungono tra loro i due frammenti più corti e i due frammenti più lunghi, si forma una unione illegittima



Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

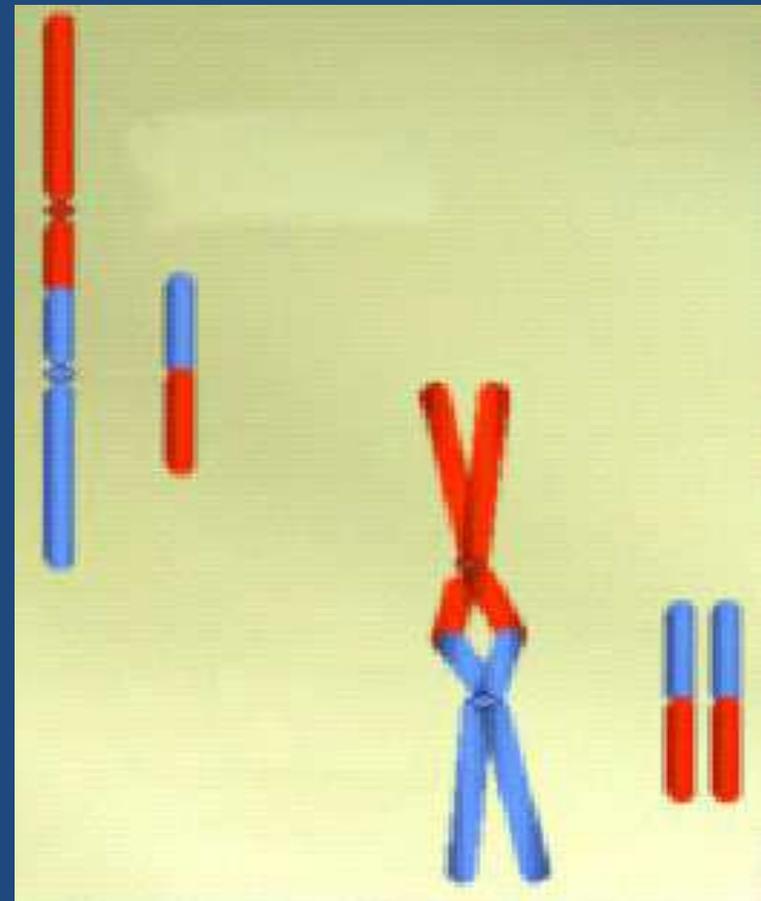
Oppure, se i frammenti
rotti non sono
ricongiunti, essi non
sono inclusi nella mitosi
successiva



Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

L' unione illegittima, dopo la replicazione, dà luogo ad un cromosoma dicentrico e ad un frammento acentrico



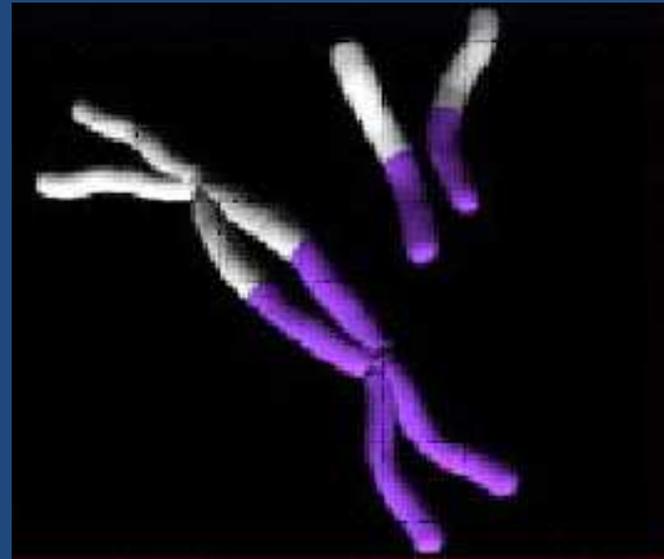
Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

Il cromosoma dicentrico ha due centromeri

Il cromosoma acentrico è privo di centromero

Le aberrazioni con cromosomi dicentrici sono letali per la cellula

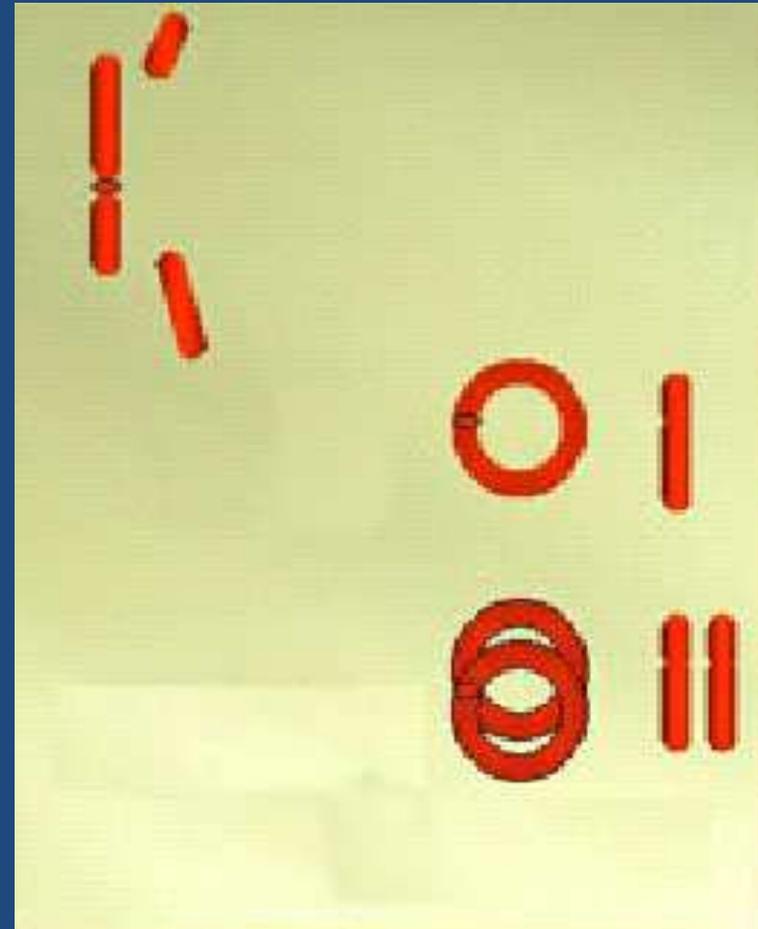


Aberrazioni Cromosomiche

Cromosomi in G1

Due rotture, una su ciascun braccio di un cromosoma, può portare alla formazione di un anello

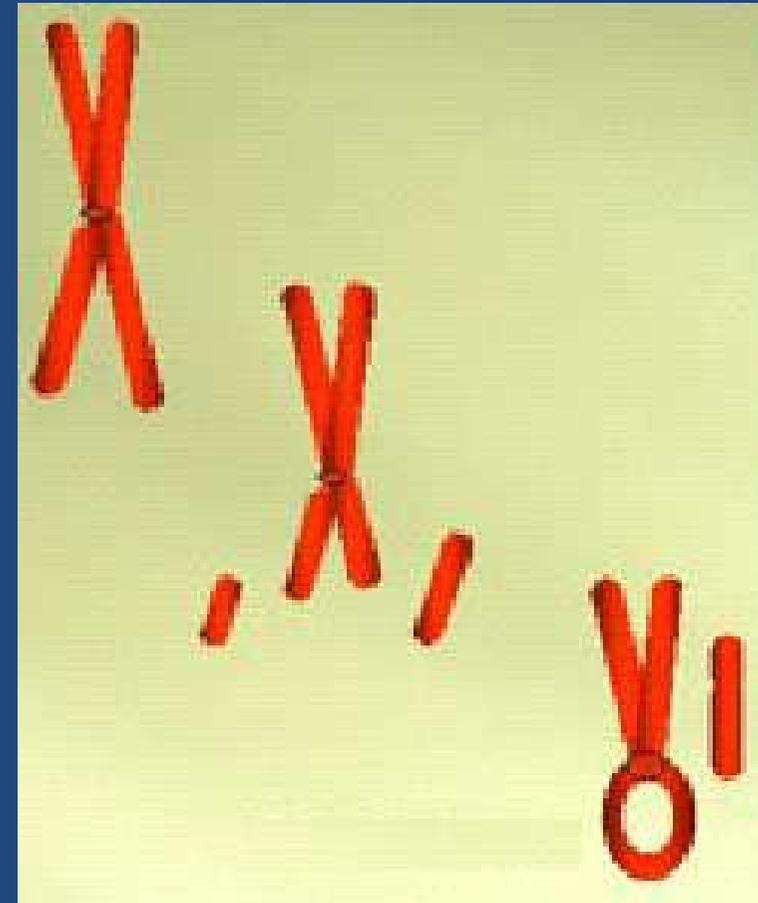
Le aberrazioni cromosomiche ad anello sono anche esse letali per la cellula



Aberrazioni Cromosomiche

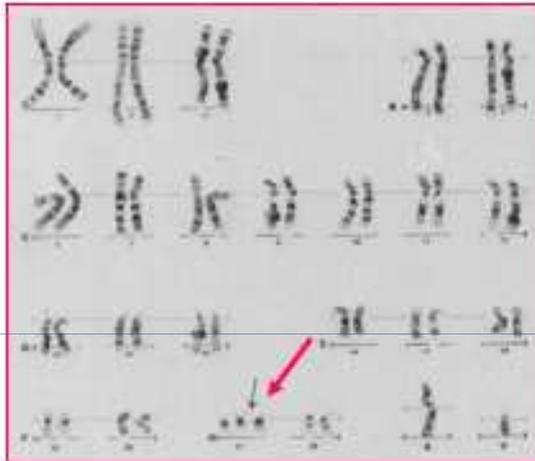
Cromosomi in G2

Se avvengono due rotture, ciascuna su una cromatide sorella dello stesso cromosoma dopo la replicazione, le due estremità di esso possono ricongiungersi e formare una unione tra cromatidi sorelle



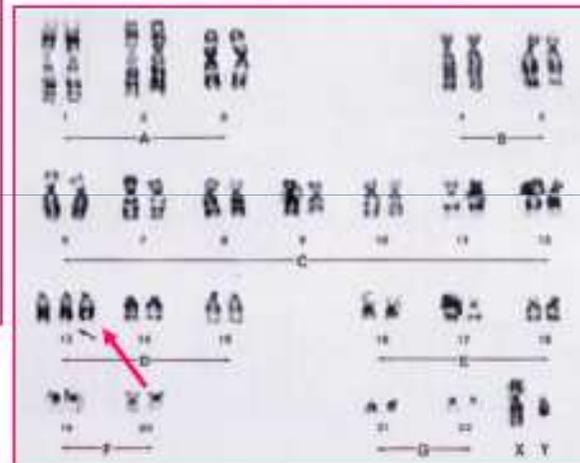
Le trisomie autosomiche nell'uomo

Trisomia 21



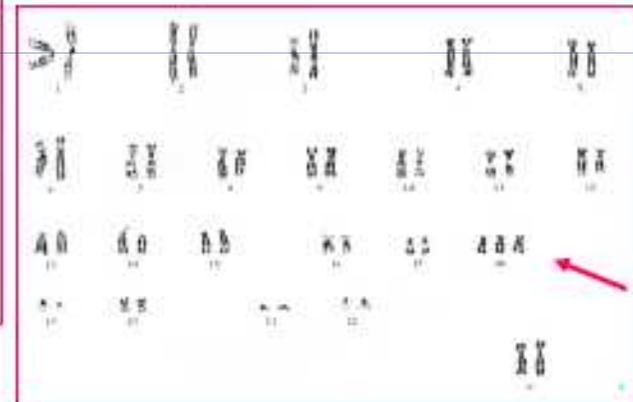
Sindrome di Down
1/800

Trisomia 13



Sindrome di Patau
1/15000

Trisomia 18

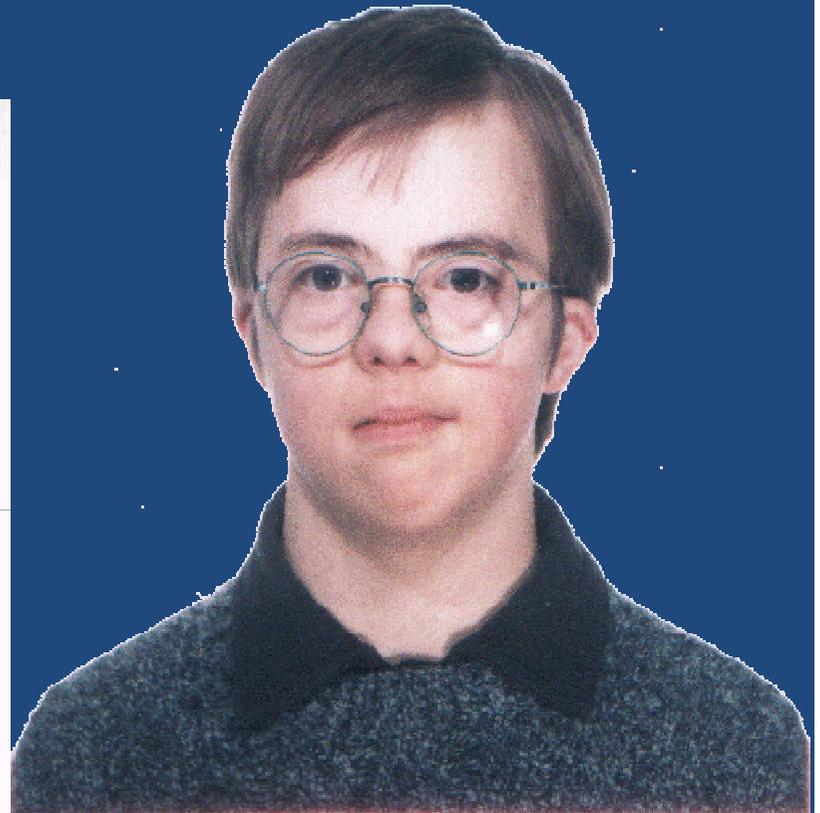
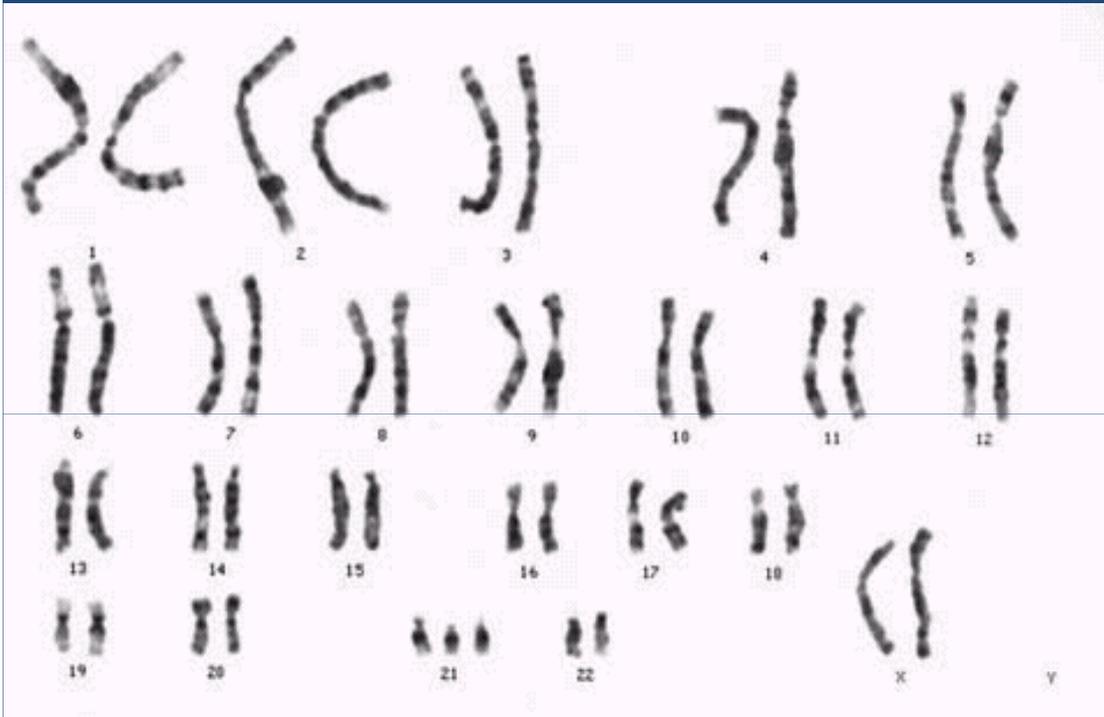


Sindrome di Edwards
1/8000

Malattie dovute ad aberrazioni cromosomiche

1. ANEUPLOIDIE (anomalie numeriche)

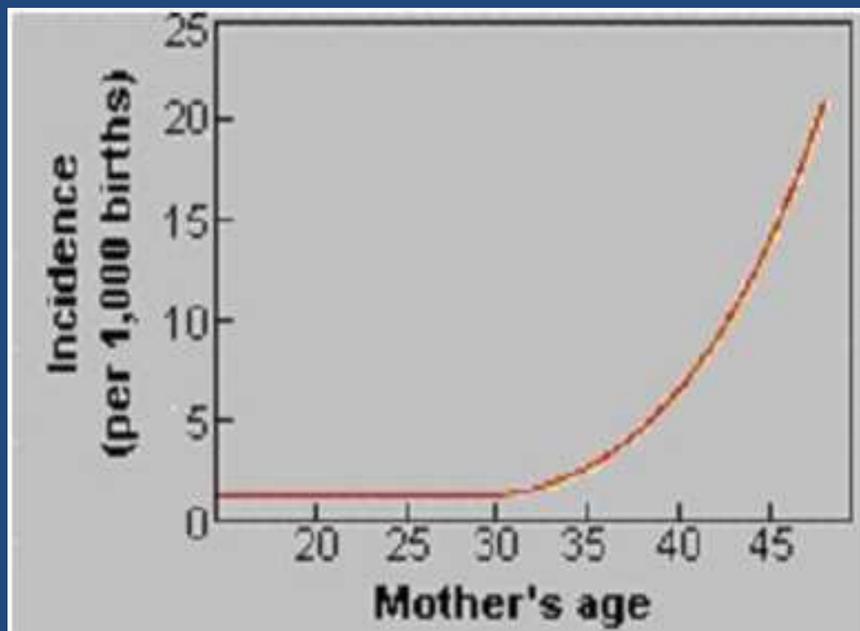
- sindrome di Down
- sindrome di Patau (cr.13)
- sindrome di Edwards (cr.18)
- sindrome di Klinefelter
- sindrome di Turner





TRISOMIA 21
SINDROME DI DOWN

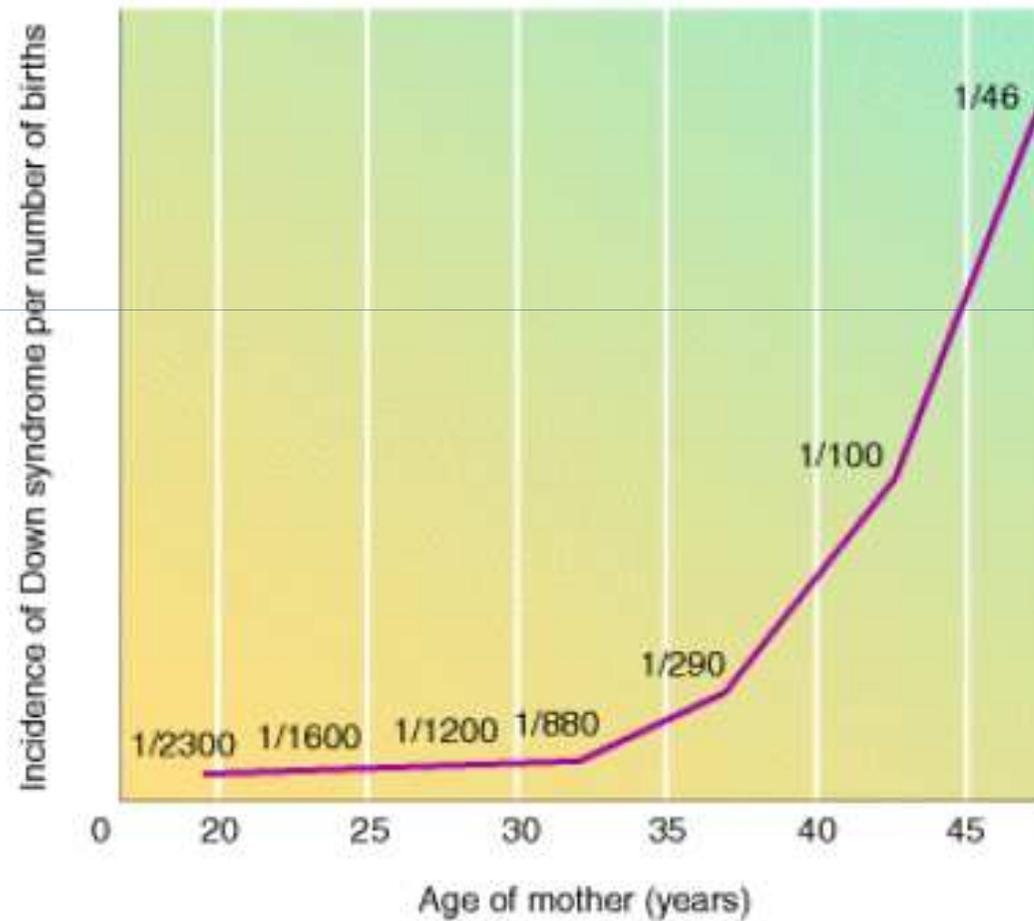
La percentuale di bambini Down con Trisomia 21 libera aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età materna al parto. In proporzione diminuisce la percentuale di bambini Down da traslocazione.



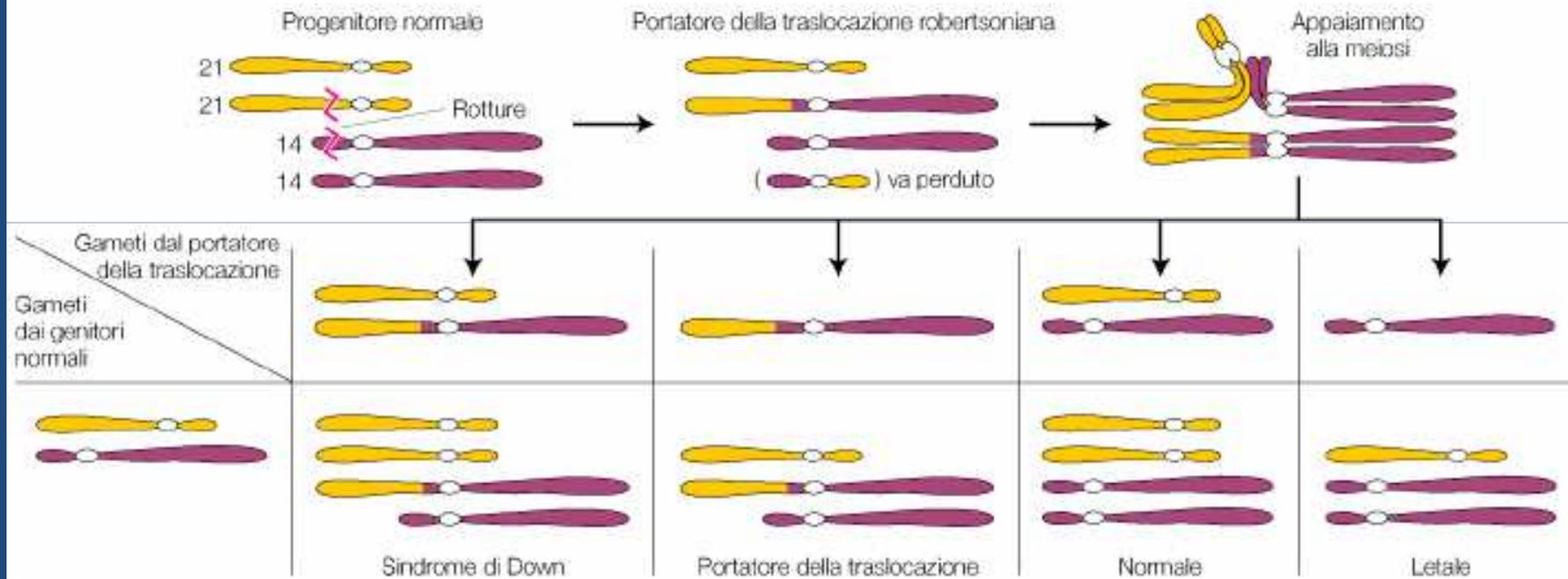
ETÀ MATERNA INCIDENZA

inferiore a 30anni	1 su 1500
30-34 anni	1 su 580
35-39 anni	1 su 280
40-44 anni	1 su 70
oltre 45 anni	1 su 38

Relazione tra età materna e Sindrome di Down



La traslocazione robertsoniana come causa della Sindrome di Down familiare



SINDROME DI EDWARD

Trisomia 18 (cariotipo: tre cromosomi 18 invece di due)

La **sindrome di Edwards** è una malattia genetica rara che si manifesta con una frequenza di 1/3000, 1/8000 dei nuovi nati, prevalentemente femmine.

La sindrome si manifesta con malformazioni congenite multiple in quasi tutti gli organi, ritardo generale di sviluppo, anche durante la gravidanza e, se sopravvivono, c'è sviluppo psico-motorio; ipotonia muscolare; pugno chiuso; micrognazia (mento piccolo); impianto basso dei padiglioni auricolari; malformazioni cardiache e renali, dermatoglifi specifici.

Prognosi: il 90% dei bambini affetti muore nei primi sei mesi di vita per problemi cardiaci.



Prima della nascita la diagnosi si può effettuare attraverso:

la *villocentesi*: nel I trimestre di gravidanza la diagnosi si effettua su colture di cellule derivate dai villi coriali;

l'*amniocentesi*: nel II trimestre la coltura avviene su cellule provenienti dal liquido amniotico (amniociti);

il *tri-test*: alcune sostanze presenti nel sangue materno (alfa-fetoproteina, estriolo non coniugato e beta-gonadotropina corionica) si modificano significativamente nel II trimestre di gravidanza se il feto è affetto da trisomia 18.

La combinazione di questi valori (tri-test), dell'età materna e dell'epoca gestazionale consente di valutare in modo più personalizzato la probabilità di una patologia cromosomica fetale. Se il rischio attribuito è significativamente più elevato rispetto a quello atteso sulla base della sola età materna, può essere indicato eseguire l'esame del cariotipo fetale attraverso l'amniocentesi.

E' importante sottolineare che il tri-test non è un esame diagnostico. Presenta infatti diversi risultati falsamente positivi o falsamente negativi;

l'*ecografia*: anche l'ecografia a volte può rilevare anomalie del feto compatibili con la sindrome di Edwards, tali da consigliare un'ulteriore approfondimento diagnostico come l'amniocentesi. Le anomalie più frequenti sono ad esempio lo spessore della plica nucale, la ridotta lunghezza dell'omero e del femore, le cisti dei plessi corioidei.

Dopo la nascita la diagnosi si effettua su coltura di linfociti del sangue periferico.

SINDROME DI PATAU

La **sindrome di Patau** è una malattia genetica molto rara con frequenza 1/5000, 1/20000 bambini nati, colpendo per lo più femmine.

Il cariotipo dell'individuo che ne è affetto presenta tre copie del cromosoma 13 invece delle normali due, per tale motivo questa sindrome viene anche chiamata Trisomia 13.

Le anomalie fenotipiche sono numerose: labioschisi e palatoschisi, polidattilia occhi piccoli, ritardo psico-motorio, cardiopatie, encefalopatie, anoftalmia, criptoftalmia o ciclopia.

La maggior parte degli individui muore entro i primi tre mesi di vita. Terapia: sintomatica. Citogenetica: trisomia 13 primaria, derivata da non disgiunzione meiotica o mitotica; trisomia 13 secondaria, da traslocazione robertsoniana. Provoca danni al sistema nervoso centrale ed all'apparato cardiaco.