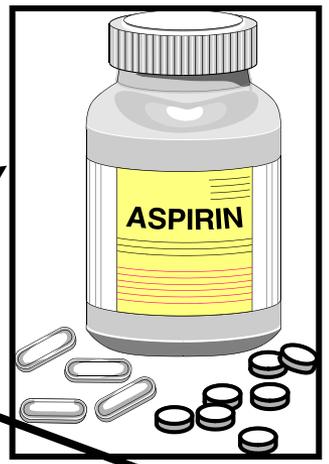
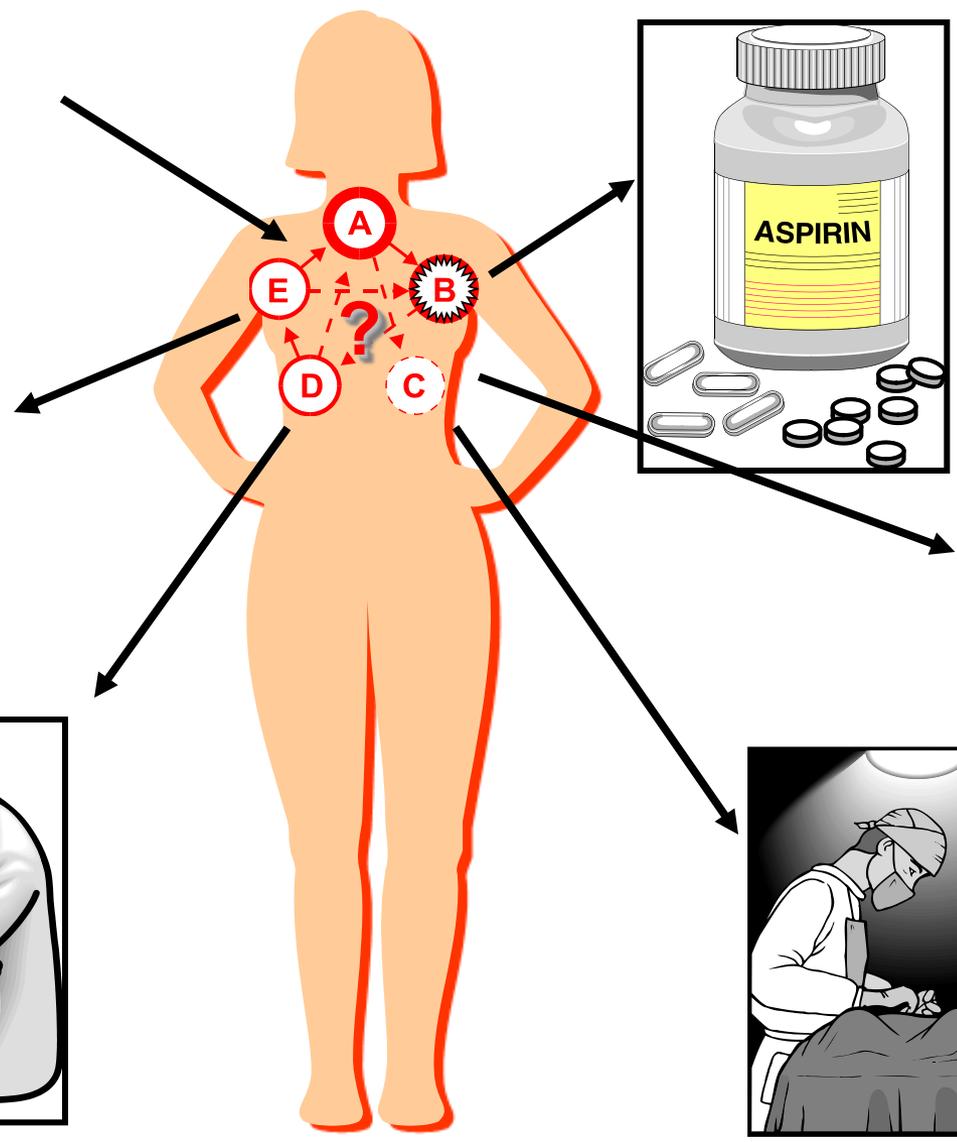
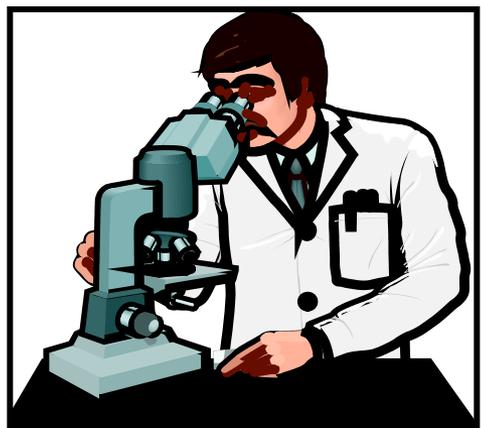


Patologia Generale

- L'obiettivo fondamentale del Corso di Patologia è l'acquisizione degli strumenti concettuali e scientifici per spiegare le cause e i meccanismi delle malattie umane.
- In particolare gli obiettivi sono:
- 1. Conoscere i principali **fattori patogeni** chimici, fisici e biologici e i loro effetti (danno biologico) sulla materia vivente, sulle cellule e sui tessuti. Conoscere i principi generali dei disordini dell'integrità e dell'identità biologica e dell'omeodinamica dei sistemi complessi.
- 2. Conoscere le **reazioni al danno** biologico che sono determinanti nel processo di guarigione/riparazione o di patologia, con particolare riferimento ai meccanismi dell'immunità, dell'infiammazione, della guarigione delle ferite e della cronicizzazione dei processi patologici.
- 3. Conoscere la **patogenesi delle più diffuse malattie** genetiche, congenite ed acquisite,
- 4. Acquisire la conoscenza dei **termini scientifici e del linguaggio** che vengono usati in medicina al fine di una efficace comunicazione con gli altri operatori sanitari.

IMPORTANZA DELLA PATOLOGIA GENERALE IN MEDICINA

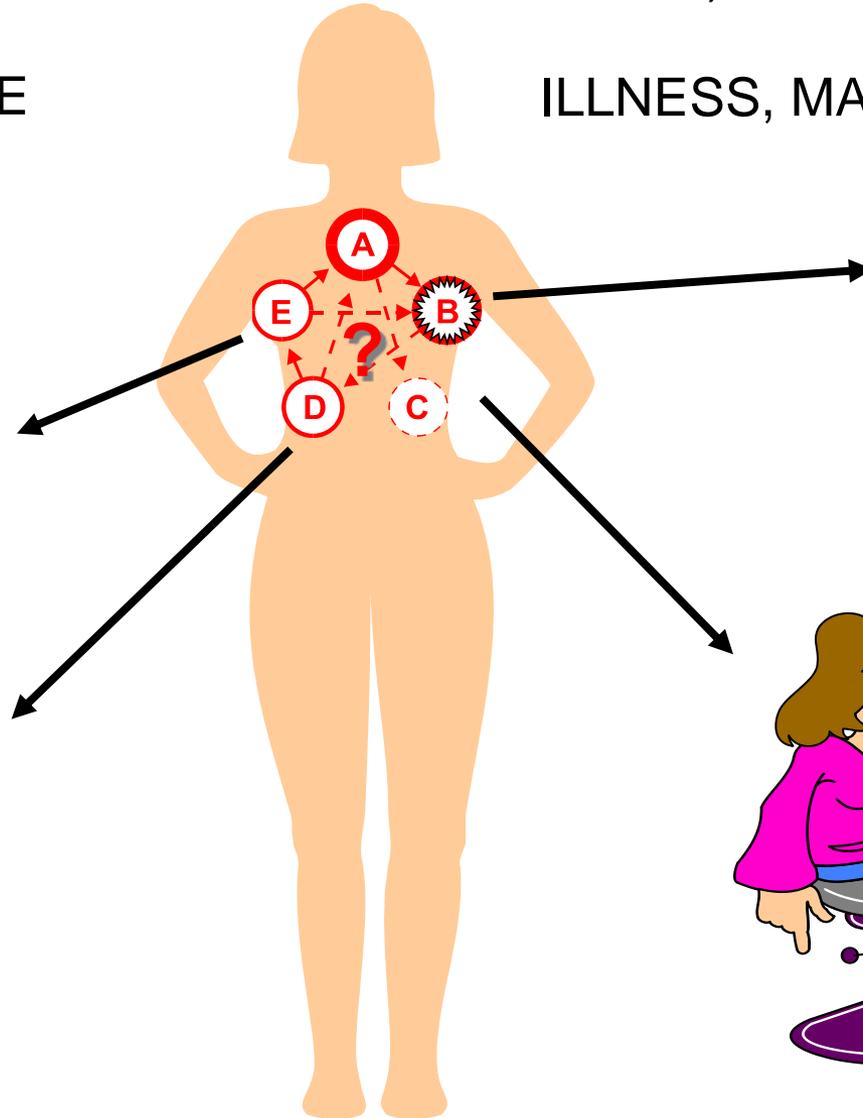
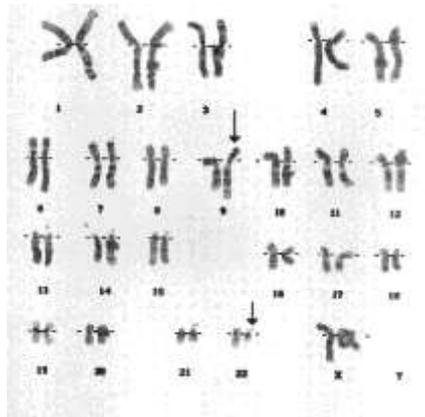
CONCETTO DI PATOLOGIA



CONCETTO DI "PATO-LOGIA" (la conoscenza della sofferenza)

DISEASE, MALADIE

ILLNESS, MALAISE

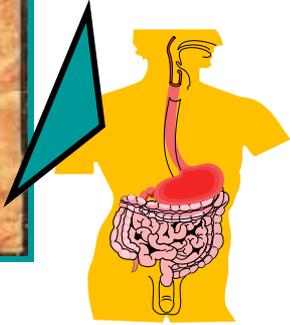


EVOLUZIONE STORICA ED EPISTEMICA DELLA MEDICINA

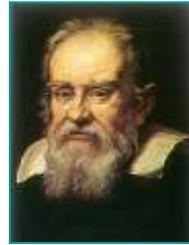


Ippocrate

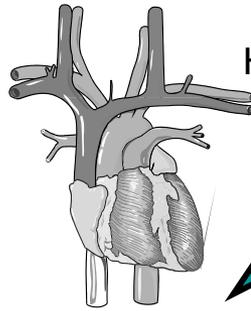
...-1600



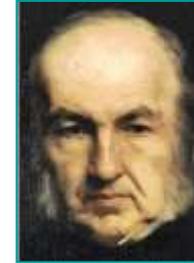
1600-1700



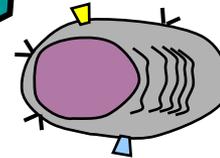
Galileo, Cartesio



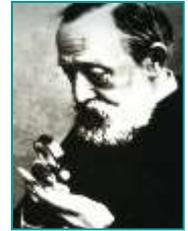
1700-1800



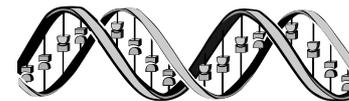
Harvey, Claude Bernard



1800-1900



Pasteur, Virchow



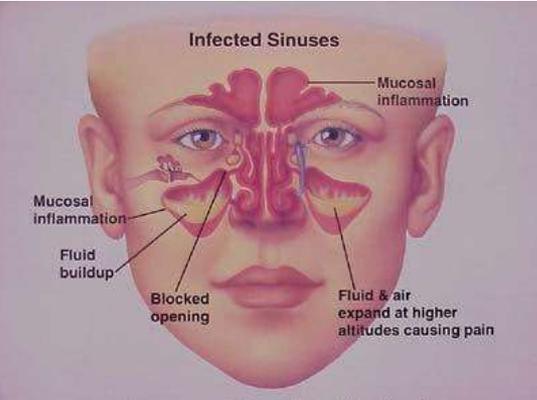
1900-2000



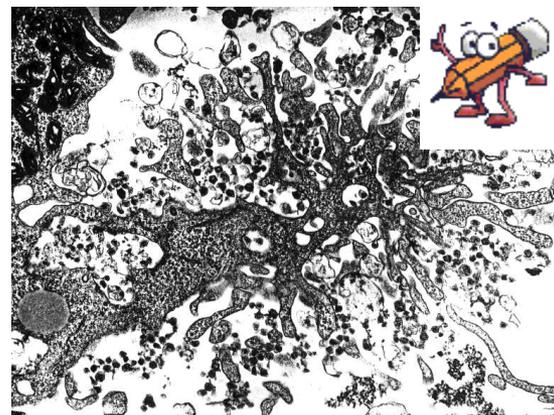
Monod, Dulbecco

Riduzionismo: dal macroscopico al microscopico, dal complesso al semplice (dall'olismo all'analisi)

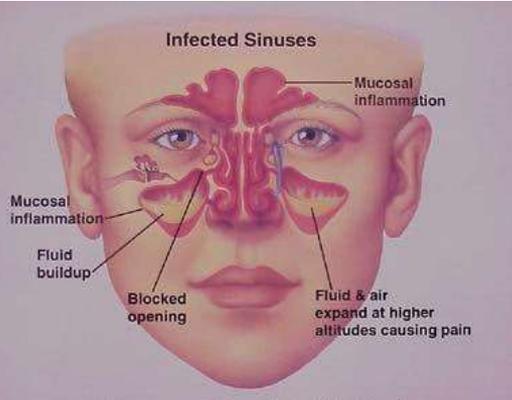
Meccanicismo: corpo come macchina meccanica, idraulica, termica, informatica (dal mistero al determinismo)



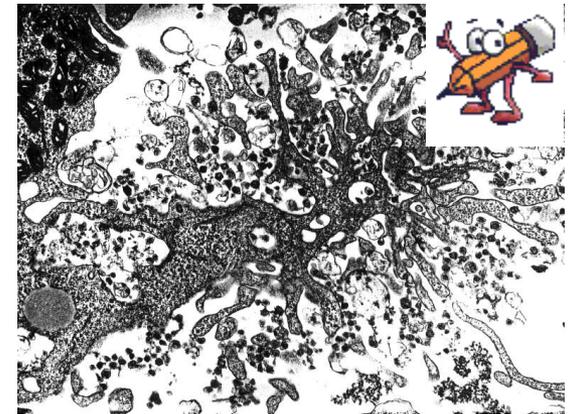
Malattia



- La malattia consiste in una perturbazione o rottura dell'equilibrio dinamico tra le diverse parti di un organismo vivente.
Generalmente caratterizzata dai seguenti criteri:
- 1. agente eziologico (o fattore patogeno),
- 2. le variazioni anatomiche, cellulari e molecolari
- 3. un gruppo identificabile di segni e sintomi



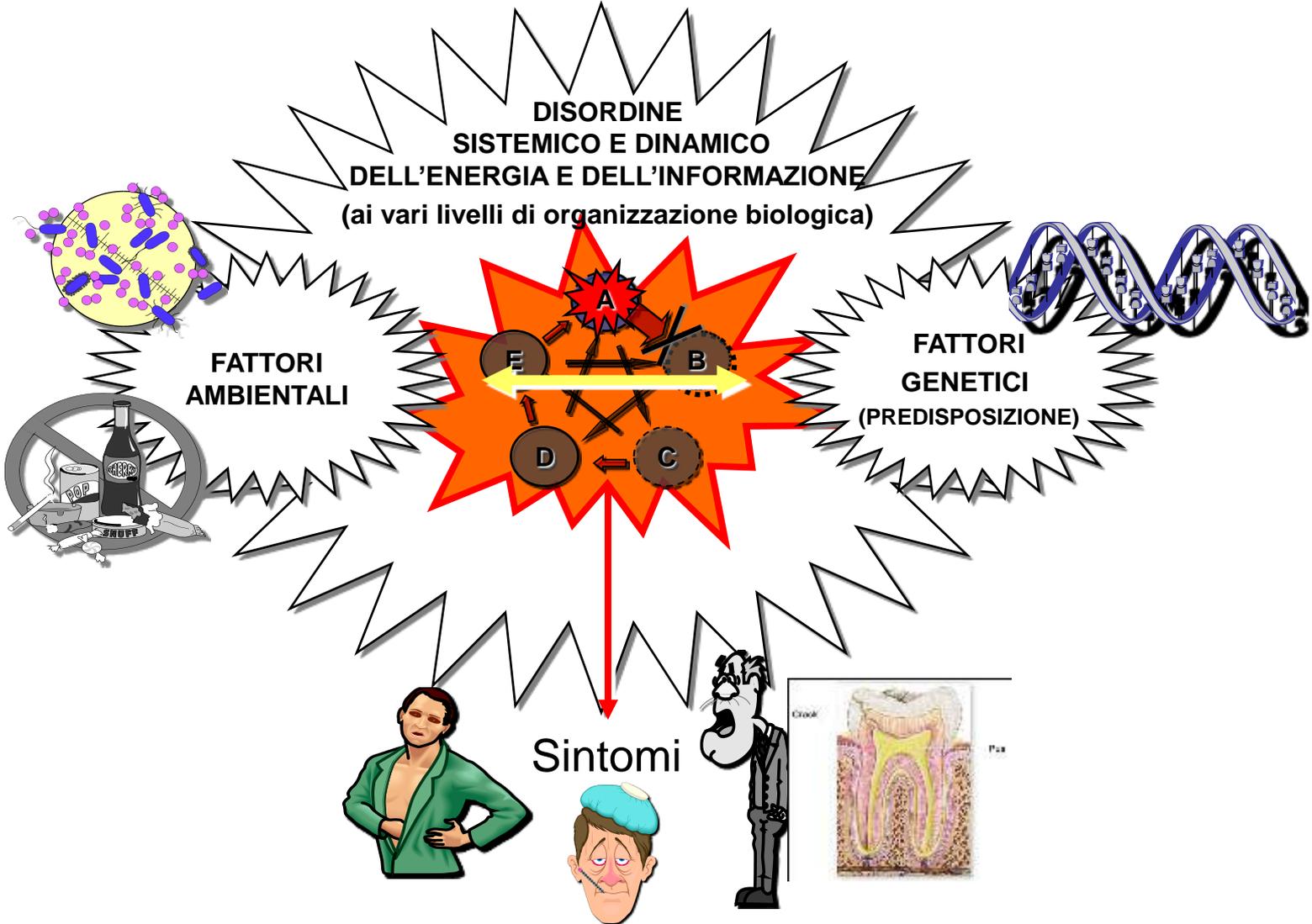
INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA



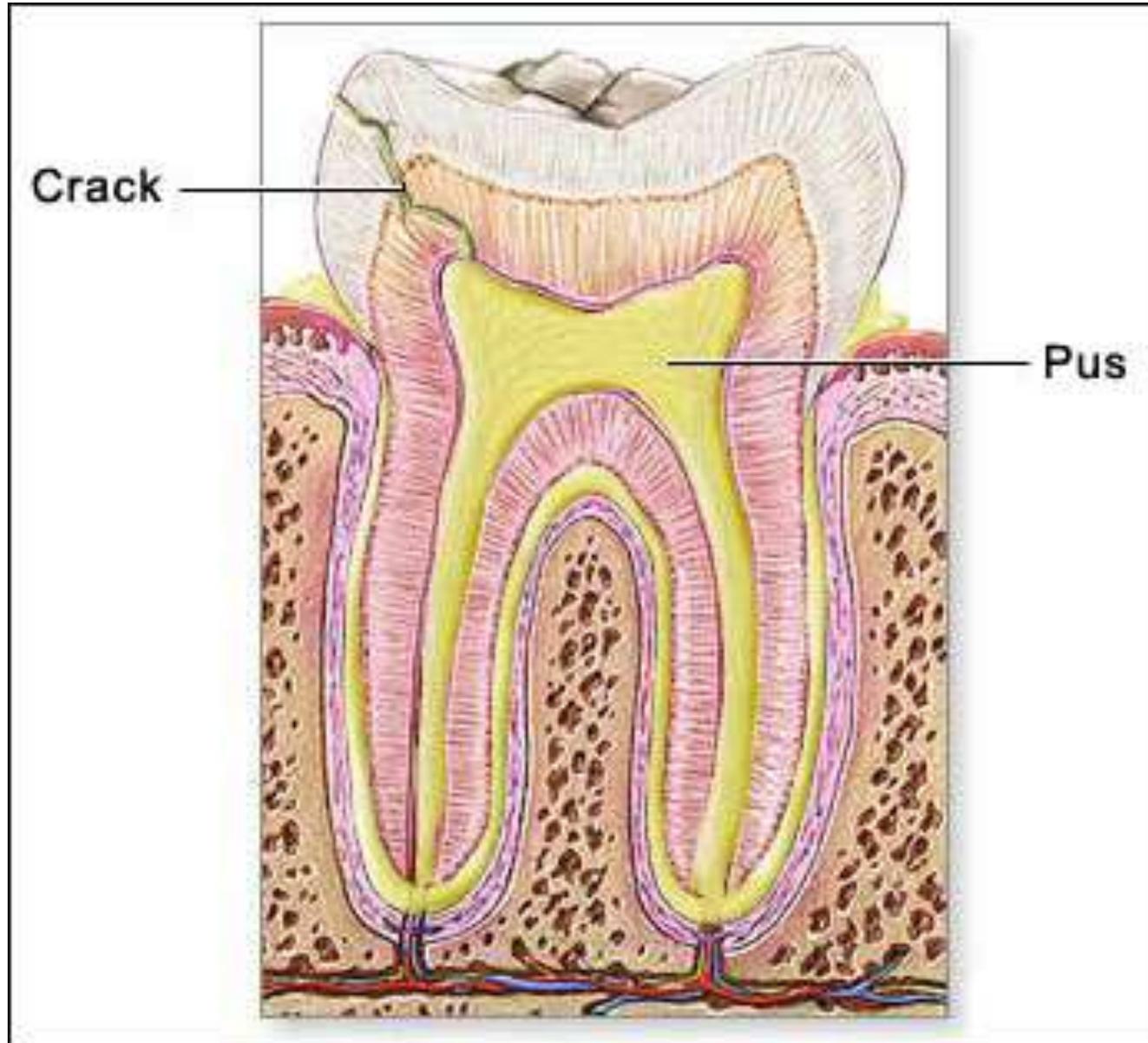
- **La malattia è una perturbazione dello stato di salute (omeodinamica) che produce sofferenza**
 - « **Perturbazione** »:
 - **Quantità: eccesso (iper)**
esempio: febbre, gonfiore, tumore
 - difetto, (ipo, a-)**
esempio: anemia, anoressia, ipotrofia
 - **Qualità: dis-ordine** (alterazione di struttura, forma, informazione, « mutazione »)
esempio: ferita, malformazione, malattie genetiche



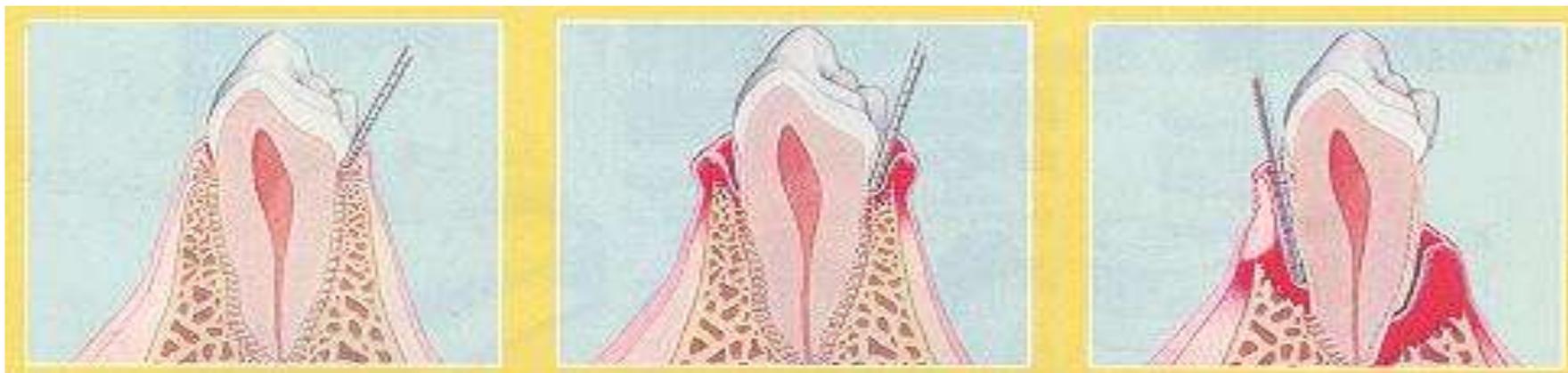
EZIOPATOGENESI GENERALE DELLE MALATTIE



Entropia: probabilità termodinamica di un sistema

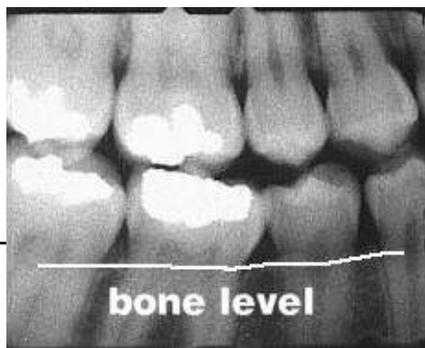


Esempio di progressione in una malattia: PERIODONTITE



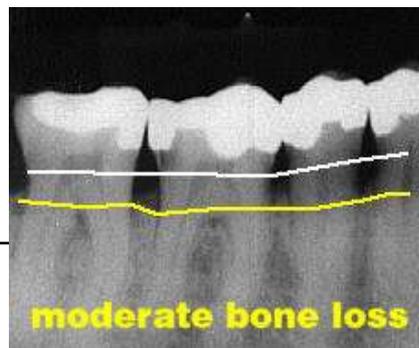
Parodonto sano

Colletto gengivale roseo e aderente al dente, gengiva aderente alla struttura ossea, dente con buone caratteristiche di solidità.



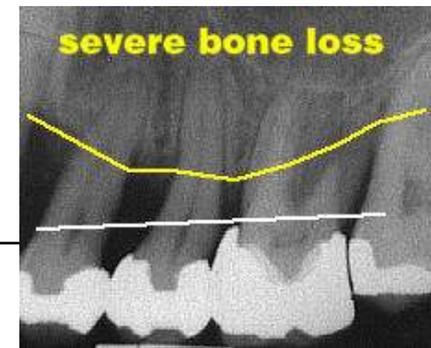
Periodontite iniziale

Colletto gengivale non aderente e arrossato, tasche gengivali con tartaro sotto gengivale, placca batterica, frammenti di cibo e pus. Gengiva poco aderente e infiammata. Presenza di danno osseo.



Periodontite avanzata

Tasche profonde con bordi beanti ed epitelio ulcerato, notevoli quantità di placca e tartaro. Mobilità e migrazione dei denti, possibile presenza di dolore alla pressione. Ascessi sottogengivali.



PATOLOGIE DI DIVERSI GRADI DI COMPLESSITA'

1. PATOLOGIA MOLECOLARE

Alterazione qualitativa dei cromosomi o della sequenza del DNA. Lesione informazionale permanente, geneticamente trasmissibile.

Esempi: emoglobinopatie, mongolismo, fibrosi cistica, distrofia muscolare, ecc...

2. PATOLOGIA CELLULARE

Alterazione chimico-fisica, strutturale e funzionale della cellula.

Esempi: epatopatia alcolica, anossia, influenza, malaria, atrofia da denervazione.

3. PATOLOGIA DI ORGANIZZAZIONI MULTICELLULARI LOCALIZZATE

Anomala organizzazione o anomalo funzionamento di gruppi di cellule ed eventualmente della matrice extracellulare (tessuti, organi). Le cellule, di per sé, funzionano in modo deterministicamente corretto ma, infine, vengono prodotte conseguenze patologiche a livello del tessuto e dell'organo.

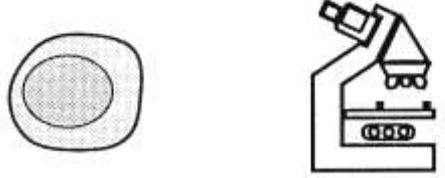
Esempi: trombosi, ascesso, granuloma silicotico, cisti, manifestazioni allergiche.

4. PATOLOGIE SISTEMICHE MULTIFATTORIALI

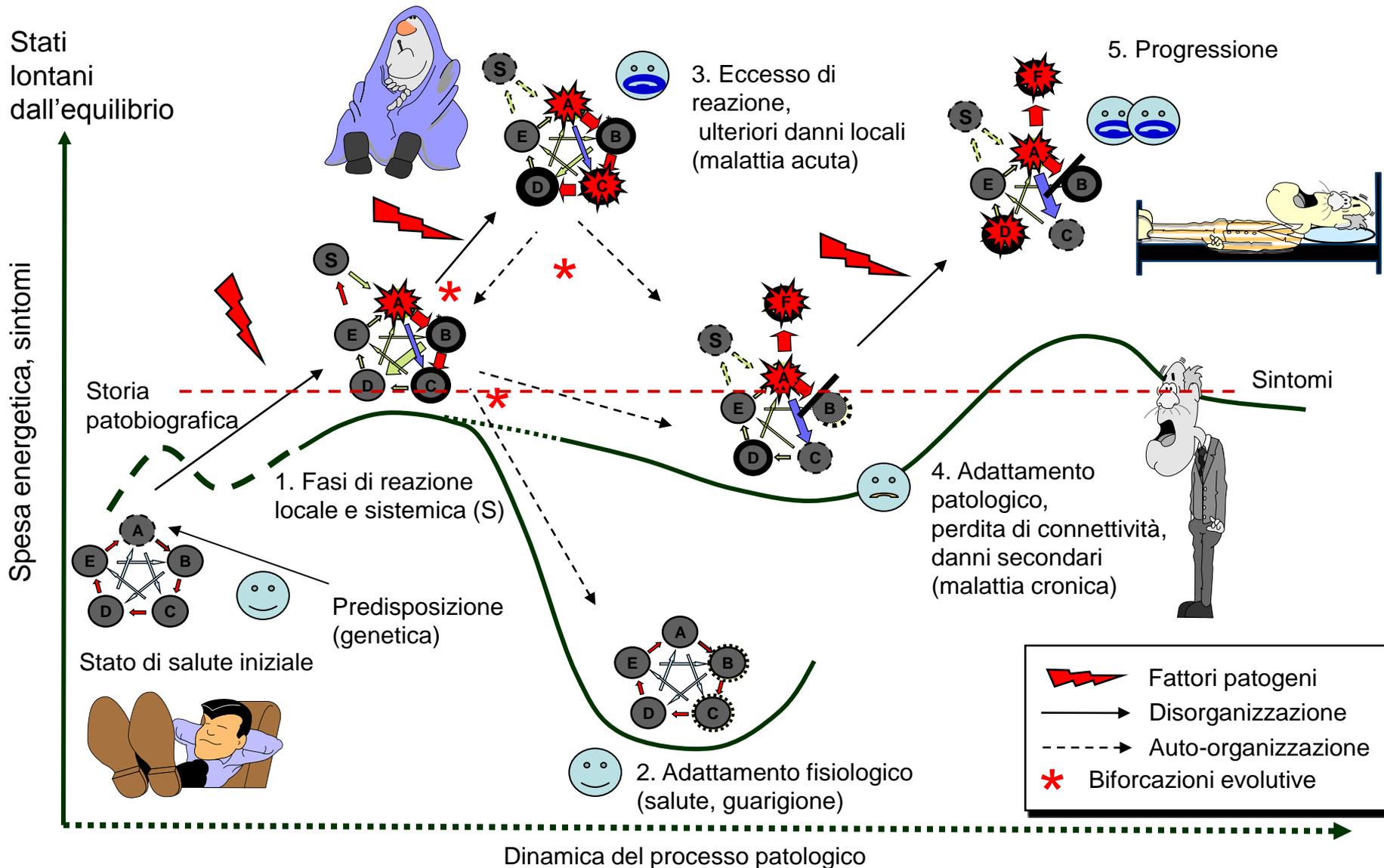
Disorganizzazione e malfunzionamento di interi sistemi o più sistemi dell'organismo. Le alterazioni organiche e molecolari localizzate ed obiettivabili sono più la conseguenza che la causa della patologia osservata.

Esempi: ipertensione essenziale, aterosclerosi, immunodeficit parziali (abnorme suscettibilità alle infezioni), disordini ormonali, autoimmunità, depressione nervosa, dislipidemie.

**OGNI LIVELLO DELLA MALATTIA
RICHIEDE UN METODO DI INDAGINE
ADEGUATO AI SUOI OGGETTI**

<u>LIVELLO</u>		<u>ESEMPI</u>
PSICHE		PAROLE
CORPO		VISTA TATTO UDITO
CELLULE		MICRO SCOPIO
MOLECOLE		SPETTRO METRO

MALATTIA COME FENOMENO SISTEMICO E DINAMICO



CAUSE DI MALATTIA ESEMPI

Cause fisiche
Cause chimiche
Cause biologiche
Carenze

Lo spettro elettromagnetico: diverse classi di onde elettromagnetiche ordinate per la loro frequenza

ENERGIA ►

Frequenze in Hz

10^0 10^2 10^4 10^6 10^8 10^{10} 10^{12} 10^{14} 10^{16} 10^{18} 10^{20} 10^{22} 10^{24} 10^{26}

Basse frequenze

Alte frequenze

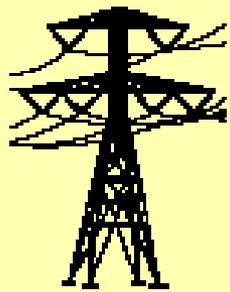
Onde lunghe, medie, corte, ultracorte, microonde

Luce infrarossa - visibile - ultravioletta

Raggi X

Raggi gamma

Radiazione secondaria di quota



Elettrodotti



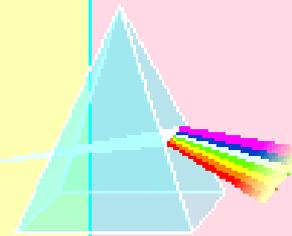
Radio



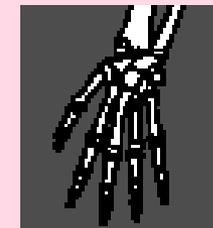
Telefono cellulare



Calore



Luce



Radiografia



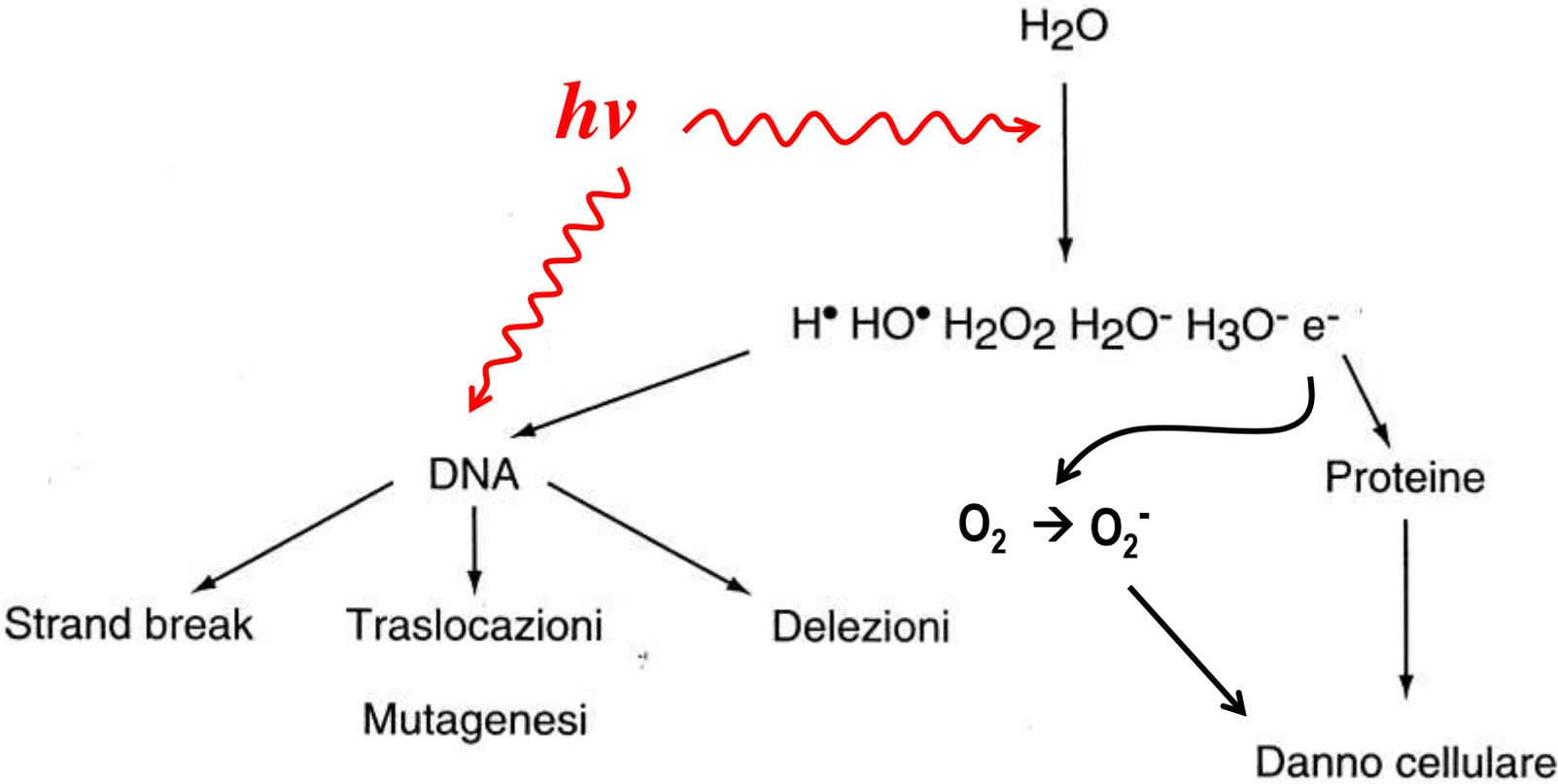
Radioattività

NON IONIZZANTE

IONIZZANTE

(tratto da Agenzia Provinciale per l'Ambiente Provincia Autonoma di Bolzano-Alto Adige)

Danno da radiazioni ionizzanti



<i>Tipo di ustione</i>	<i>Caratteristiche</i>	<i>Riparazione</i>
I Grado	Eritema per ipermia attiva. Liberazione mediatori della infiammazione. Edema.	Rapida con lieve iperpigmentazione.
II Grado	Id. come sopra con formazione di bolle o flittene.	Abbastanza rapida; possibilità di penetrazione di batteri; ipercheratosi; desquamazione; iperpigmentazione.
III Grado	Presenza di necrosi dei tessuti.	Dopo la rimozione dei tessuti necrotici, riparazione per cicatrice discromica (perché non ci sono i melanoblasti).
IV Grado	Carbonizzazione dei tessuti.	

Lesioni da basse temperature

Localizzazione

Descrizione

Assideramento

Generale

Rallentamento e arresto di tutte le funzioni biologiche:
(32°C) di centri corticali = narcosi da freddo
(28°C) di centri regolatori che si arrestano = paralisi vasomotoria
(27°C) del cuore = blocco cardiaco

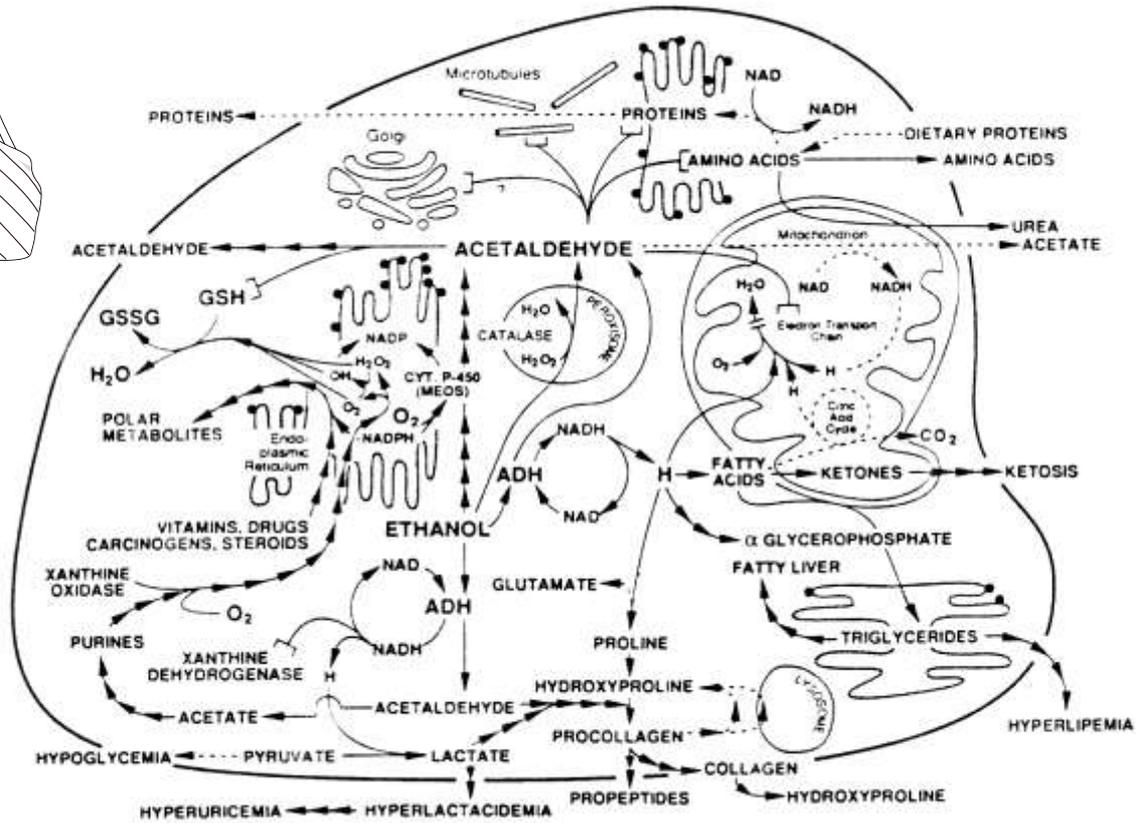
Congelamento

Locale

I GRADO: Gelone. Lesione ischemica da vasocostrizione cui segue flogosi. Cianosi da stasi venosa.
II GRADO: Piede da trincea. Trombosi e proliferazione dell'intima con difetti di circolazione, ipossia, flogosi essudativa, bolle.
III GRADO: Necrosi dei tessuti non solo superficiali.
IV GRADO: = III + gangrena.

Cause chimiche

Alcool

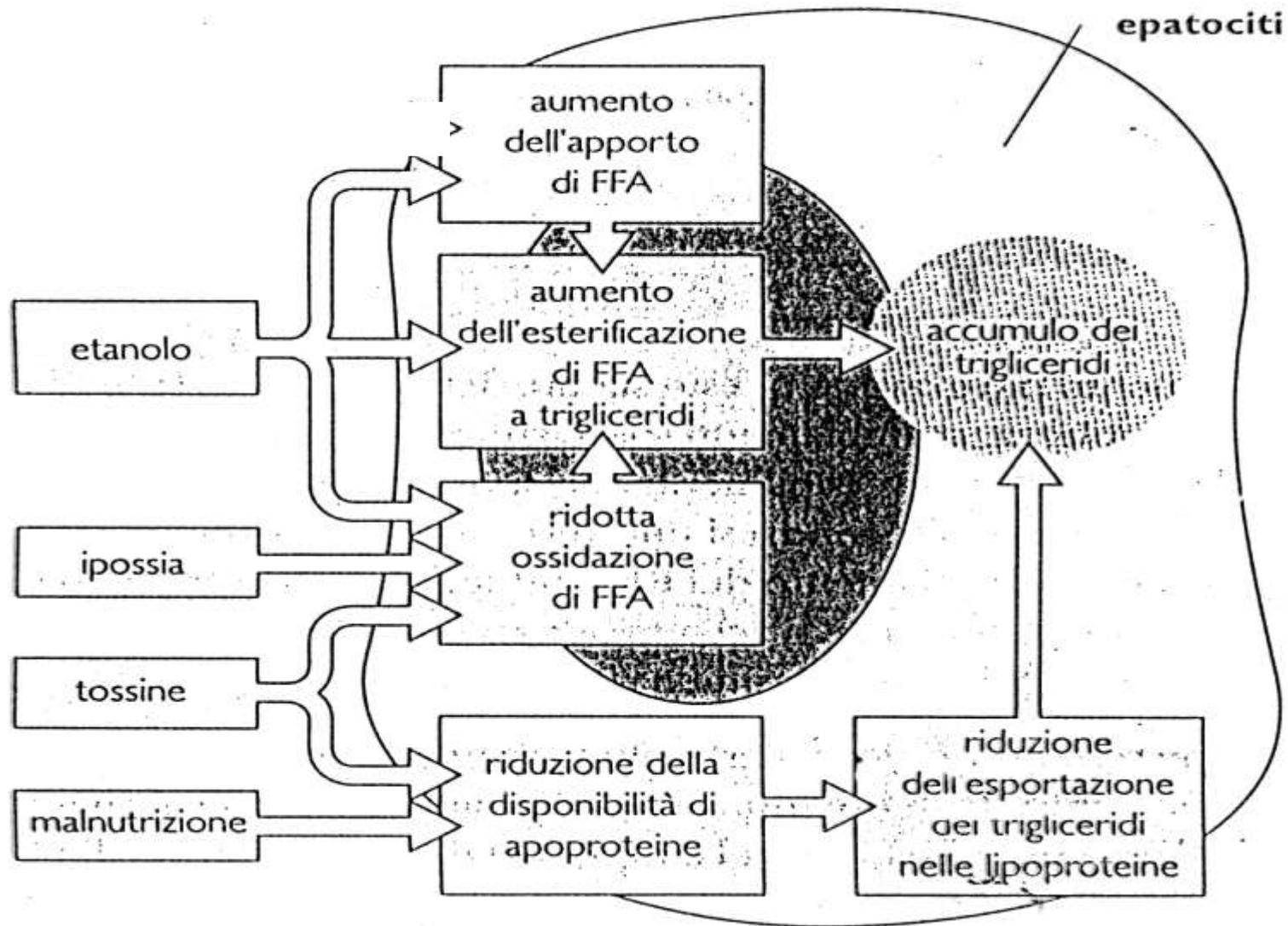


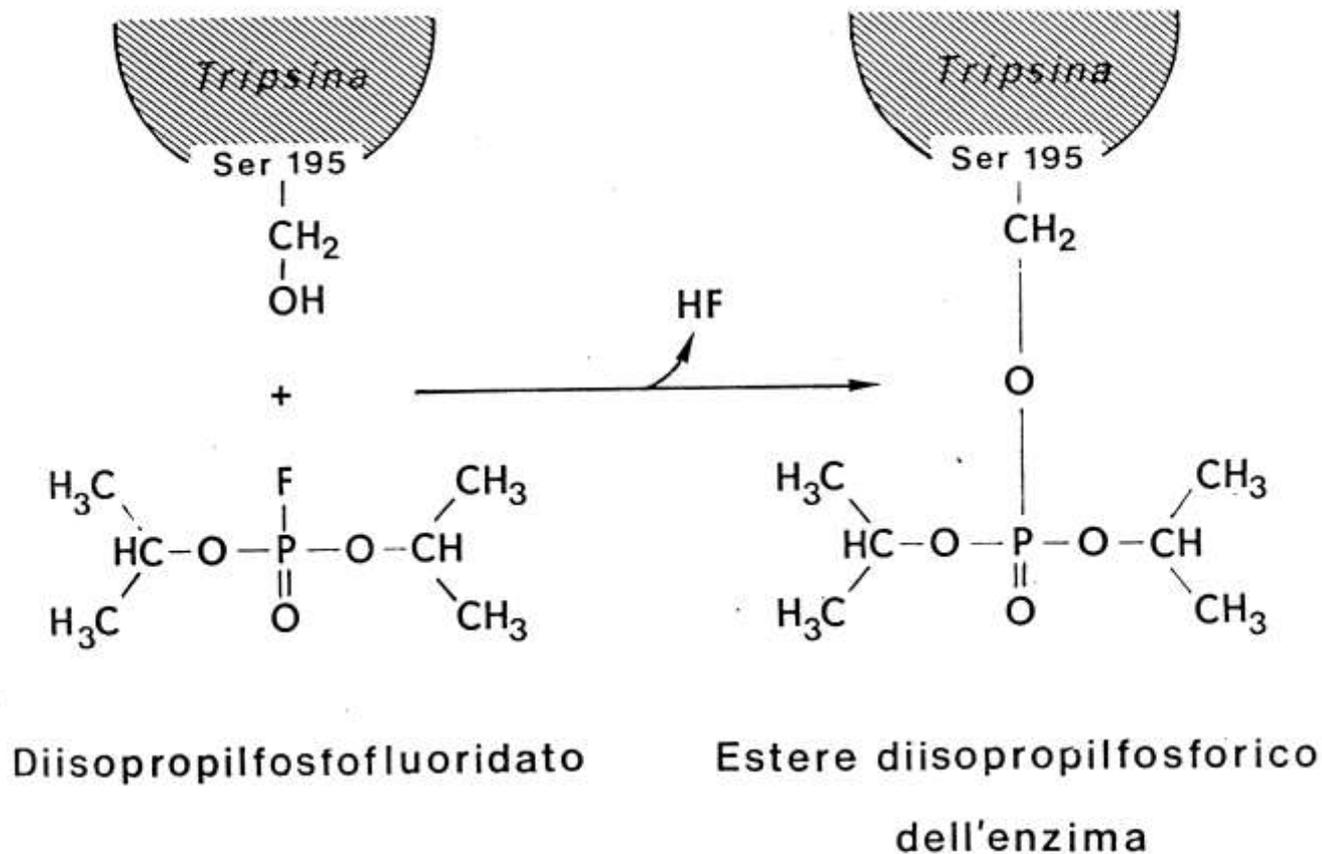
Oxidation of Ethanol in the Hepatocyte.

Figure 1. Oxidation of Ethanol in the Hepatocyte.

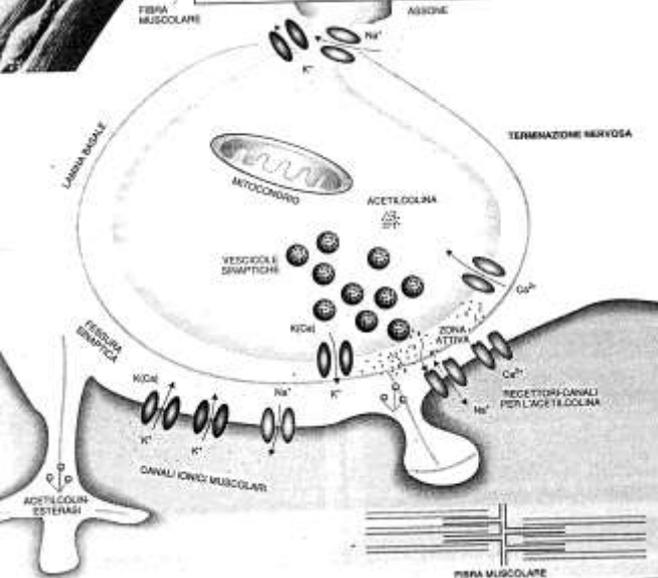
Many disturbances in intermediary metabolism and toxic effects can be linked to the generation of NADH mediated by alcohol dehydrogenase (ADH); the induction of microsomal enzymes, especially P450IIE1; and acetaldehyde, the product of ethanol oxidation, NAD denotes nicotinamide adenine dinucleotide, NADH reduced NAD, GSH reduced glutathione, GSSG oxidized glutathione, and MEOS microsomal ethanol-oxidizing system. The broken lines indicate pathways that are depressed by ethanol, whereas repeating arrows indicate stimulation or activation. The bracket symbol denotes interference or binding.

Meccanismi patogenetici della degenerazione grassa (steatosi)





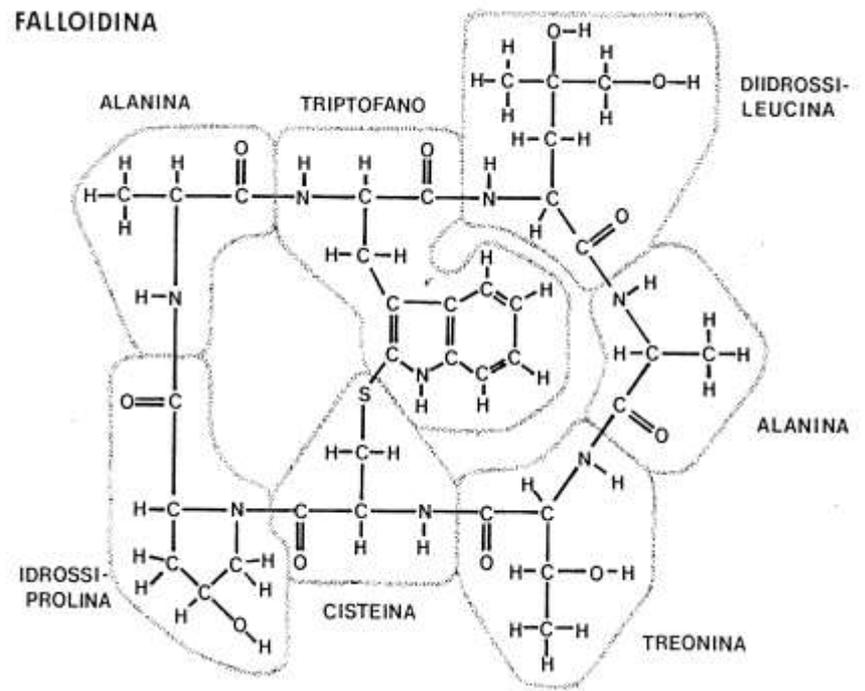
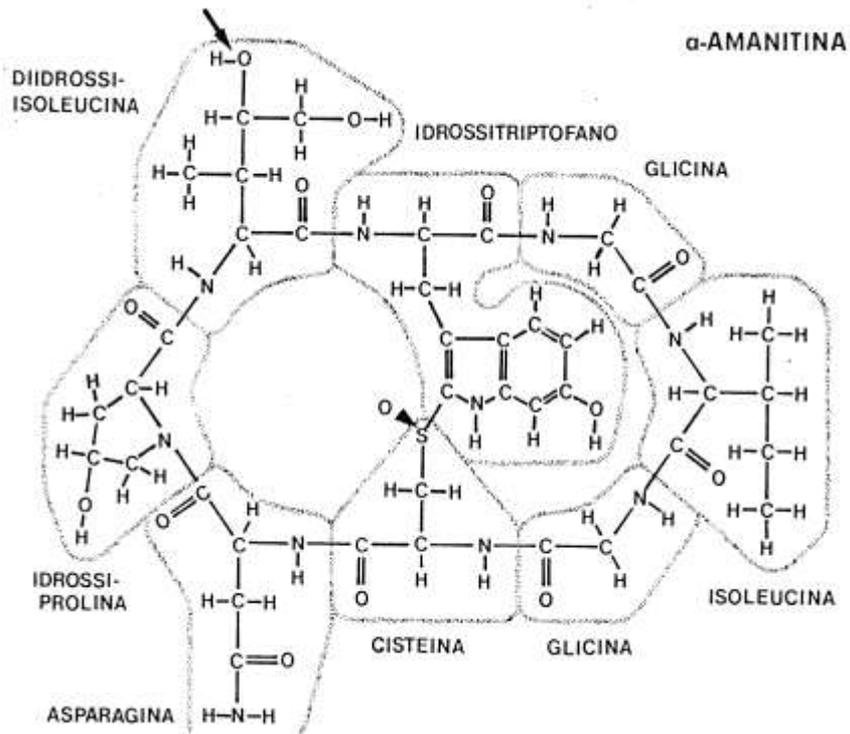
Inattivazione irreversibile della tripsina da parte del diisopropilfosfofluoridato. Analogo meccanismo di inibizione è operante per chimotripsina, elastasi ed acetilcolinesterasi.



	RECCETTORI COLINERGICI			CANALI				
	PERIFERICO	NEURONALE	MUSCARINICO	K ⁺ VDEP	K ⁺ Ca ²⁺ VDEP	Na ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻
SCORPIONI	—	—	—	NOXIUSTOSSINA	CARIBDOTOSSINA	TOSSINE α, β	+	CLOROTOSSINA
SERPENTI	ERABUTOSSINA	K-NEUROTOSSINA		NOTEXINA	DENDROTOSSINA	—	CALCICEPTINA	—
CONIDI	α CONOTOSSINA	—	—	—	—	—	+ μ CONOTOSSINA	+ α CONOTOSSINA
ANEMONI DI MARE	—	—	—	+	—		—	—
IMENOTTERI	—	—	—	MCD	APAMINA	—	—	—
RAGNI	—	—	—	—	—	+	+ μ AGATOSSINA	+ α AGATOSSINA

Sono indicati i principali canali ionici bloccati dalle tossine animali. Quando la struttura della tossina è nota, ne è data una

illustrazione schematica. Il segno + indica che si conosce una tossina con la specificità considerata, ma non la sua struttura.





Carie

- Definizione

La carie è un'infezione dentale a decorso estremamente lento, innescata dall'attacco di alcuni microorganismi che popolano il cavo orale.

- ↪ Sintomi

Nei primi stadi, la carie è asintomatica. Quando i batteri si spingono in profondità, il processo carioso dà origine a disturbi come mal di denti, alitosi ed ipersensibilità dentinale.

- - ↪ Complicanze

Una carie non curata può andare incontro a complicanze, quali pulpite, ascesso dentale, cisti dentarie, granuloma dentale, gengivite e piorrea.

- - ↪ Cause

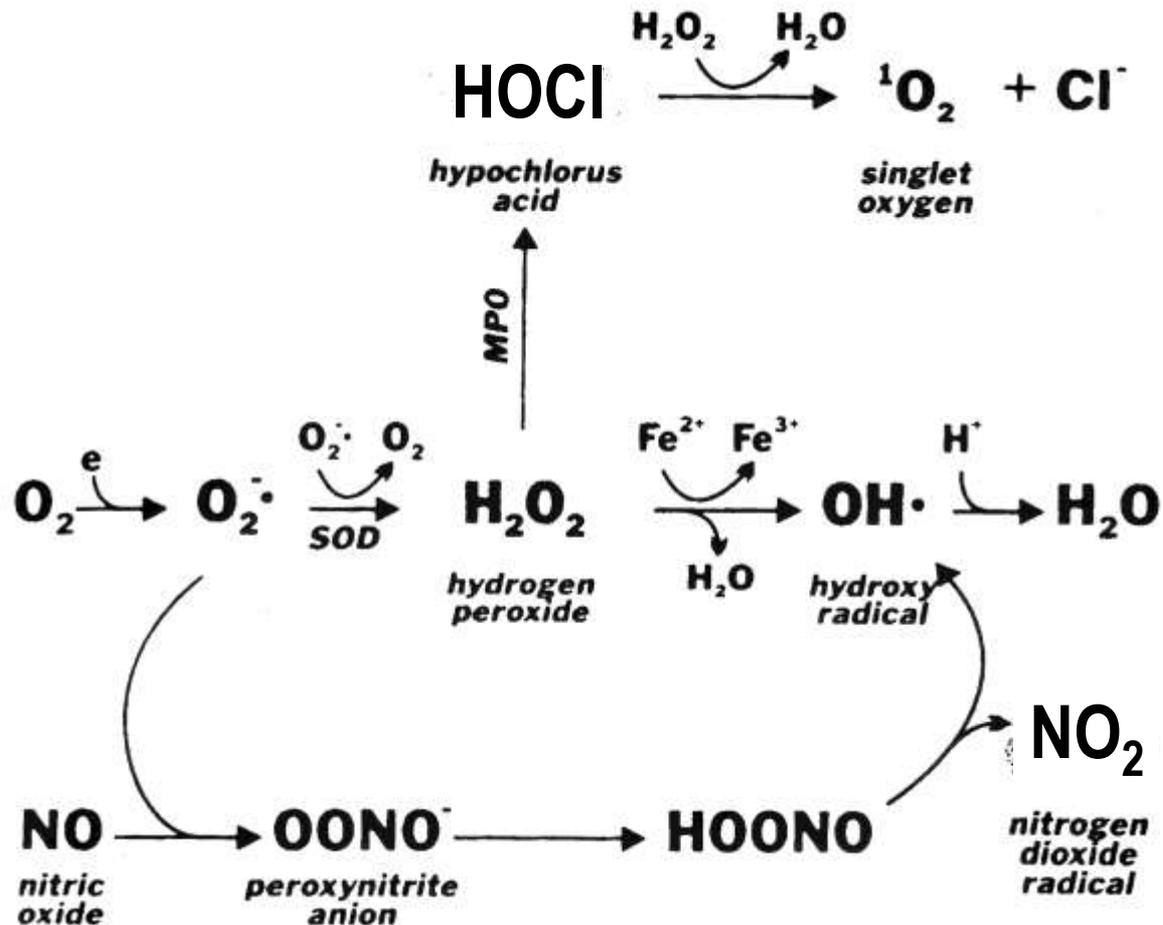
La carie presenta un'origine multifattoriale. Il processo infettivo è causato da fattori esogeni (deposito di placca, alimentazione scorretta, tabagismo) ed endogeni (riduzione della saliva, struttura dei denti).

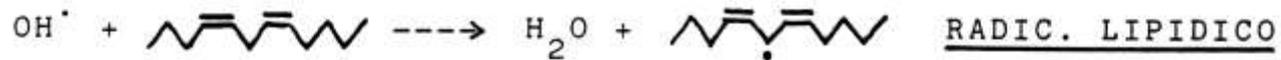
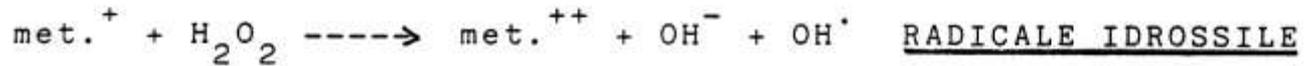
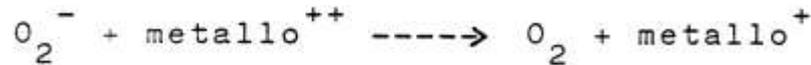
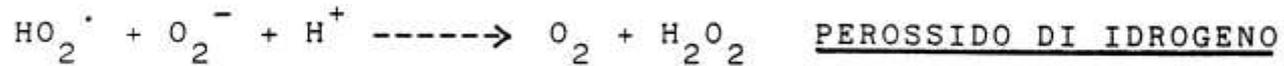


Le condizioni generali che aumentano il rischio di carie

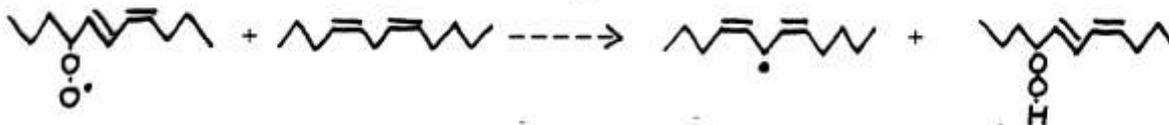
- le alterazioni del flusso salivare, sia quelle di tipo quantitativo (in genere il flusso salivare medio è compreso tra i 600 e i 700 ml al giorno) sia quelle di tipo qualitativo (pH, alterazione delle concentrazioni dei componenti della saliva). La saliva combatte la carie tamponando l'acidità della bocca, e ha funzione sia microbica che immunitaria.
- arcata dentaria disarmonica (denti storti), che facilita la formazione della placca cariogena rendendone difficile la rimozione.
- cattive abitudini alimentari, ossia i frequenti spuntini, o l'eccessivo consumo di cibi dolci, aumentano il rischio di carie. Gli zuccheri semplici e quelli più appiccicosi sono i più cariogeni. La frequenza elevata di assunzione di zuccheri mantiene un pH della bocca acido, e la demineralizzazione è continua.
- Una volta instaurato il processo carioso, ossia la formazione di una cavità prima nello spessore dello smalto e poi in quello della dentina, esso continua senza sosta, fino ad arrivare alla polpa del dente.

Derivati tossici dell'ossigeno

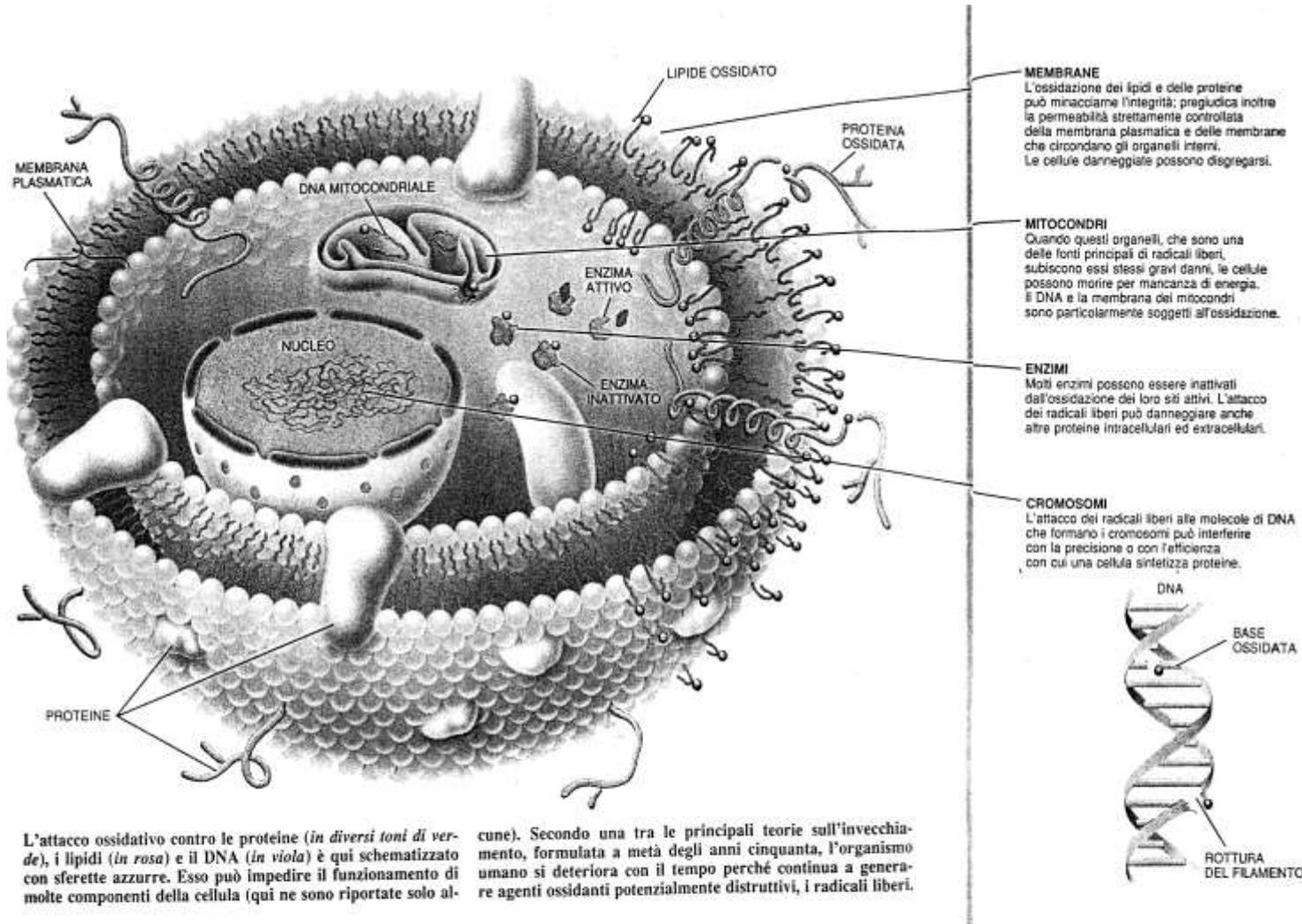




PUFA



LIPIDE IDROPEROSSIDO



L'attacco ossidativo contro le proteine (in diversi toni di verde), i lipidi (in rosa) e il DNA (in viola) è qui schematizzato con sferette azzurre. Esso può impedire il funzionamento di molte componenti della cellula (qui ne sono riportate solo al-

cune). Secondo una tra le principali teorie sull'invecchiamento, formulata a metà degli anni cinquanta, l'organismo umano si deteriora con il tempo perché continua a generare agenti ossidanti potenzialmente distruttivi, i radicali liberi.

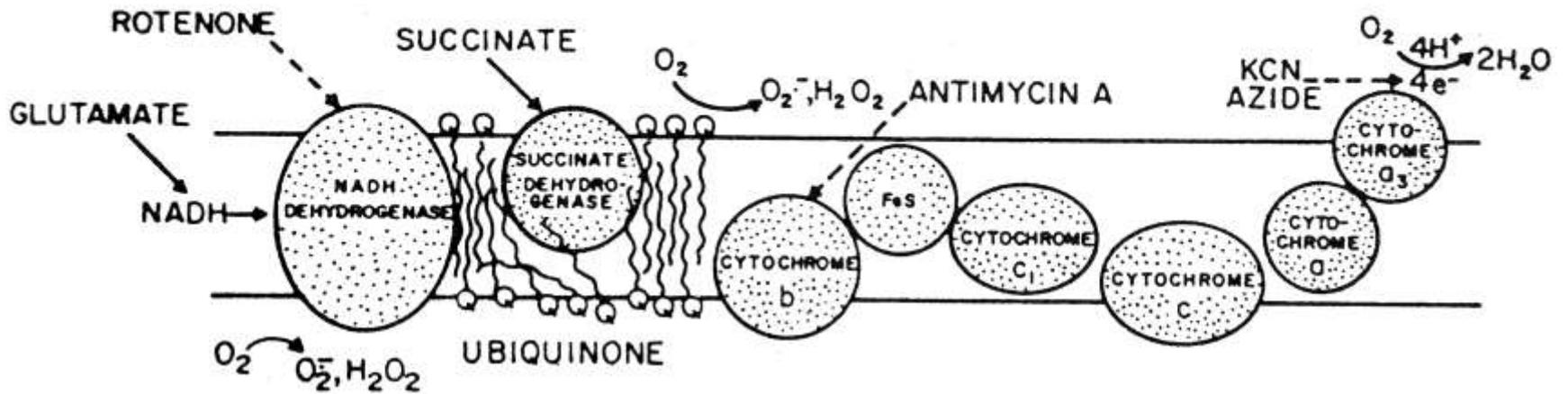
Bersagli cellulari dei radicali liberi

Le difese contro il danno ossidativo

Una serie di difese previene o ripara il danno molecolare causato dai radicali liberi, ma la loro azione è nell'insieme imperfetta. Sembra che alcune di queste difese con il passare del tempo diventino meno efficaci.

	CLASSE	MOLECOLA	ATTIVITÀ
ANTIOSSIDANTI (neutralizzano o comunque limitano l'attività dei radicali liberi)	ENZIMI	Superossido-dismutasi	Trasformano il radicale superossido in perossido di idrogeno
		Glutazione, perossidasi e catalasi	Convertono il perossido di idrogeno in acqua e ossigeno molecolare
	ALTRE SOSTANZE	Vitamina E e beta carotene	Reagiscono con i radicali liberi, impedendo loro di attaccare le strutture cellulari; sono liposolubili e quindi riescono a proteggere le membrane
		Acido urico e vitamina C	Reagiscono con i radicali liberi del citoplasma
		Chelanti dei metalli	Impediscono al ferro, al rame e ad altri metalli di transizione di catalizzare le reazioni ossidative

MITOCHONDRIAL ELECTRON TRANSPORT



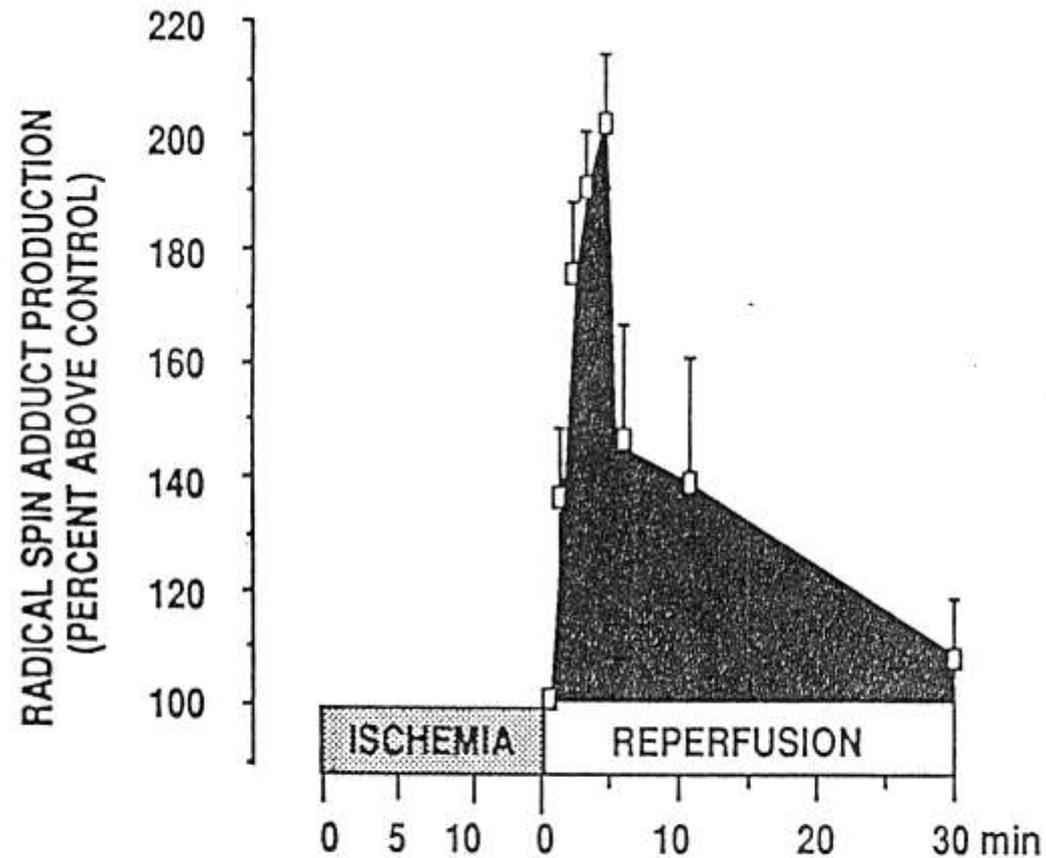
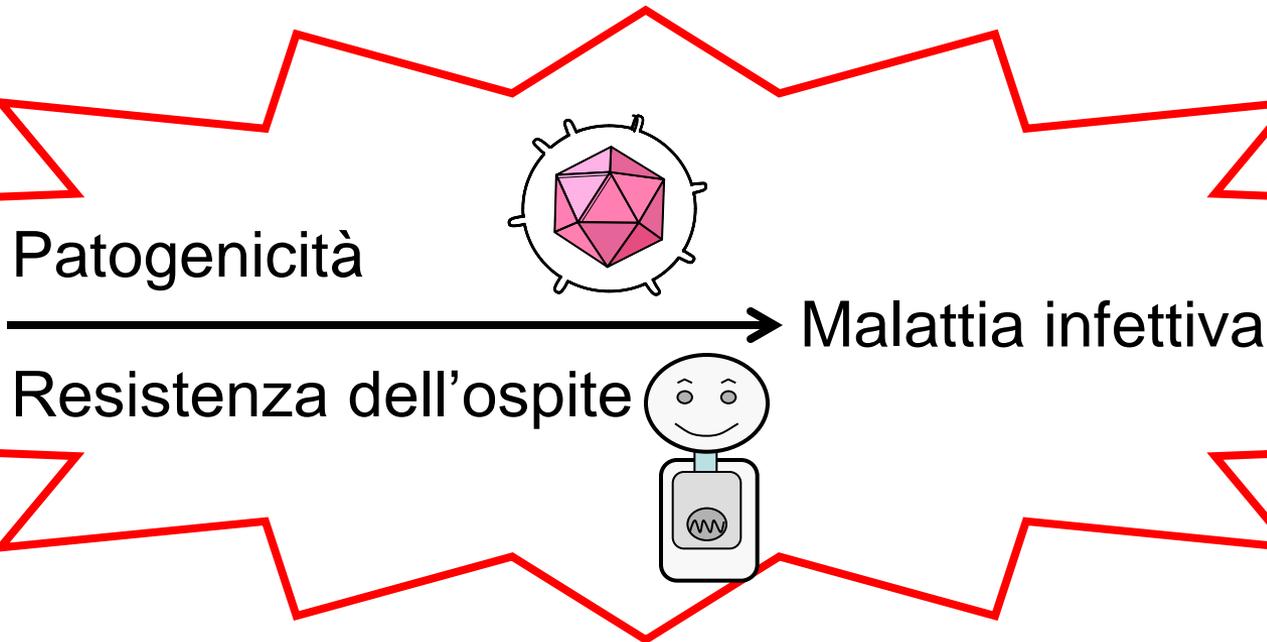


Fig. 1. Burst of free-radical production (visualized by electron spin-resonance and spin-trapping procedures) in the isolated rat heart after 15 minutes of ischemia. Adapted from [102] with permission.

Cause biologiche

Schema generale della patogenesi delle malattie infettive



Patogenicità = Carica microbica infettante x virulenza

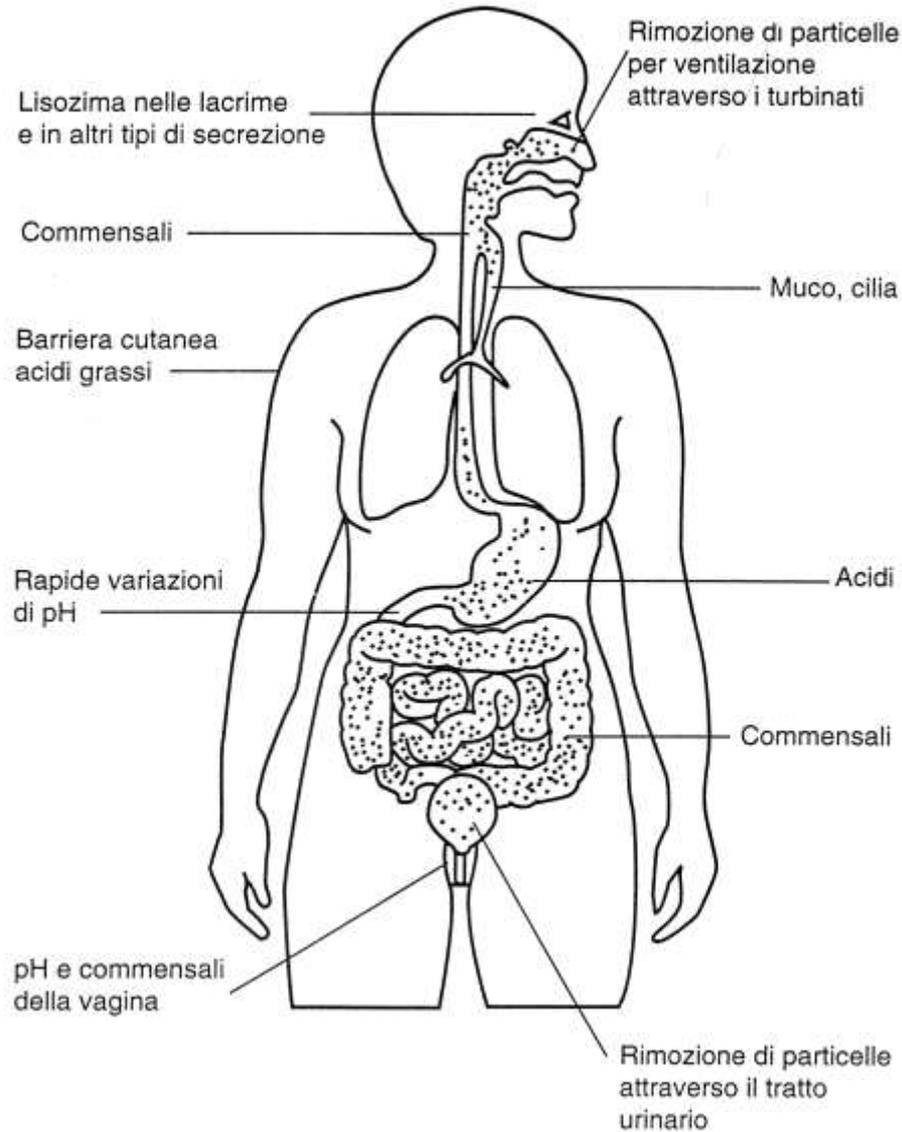
Virulenza = Capacità di invadere x capacità di causare danno (es. tossine batteriche, blocco della sintesi proteica, danni di membrana)

Resistenza dell'ospite = difese aspecifiche + difese specifiche

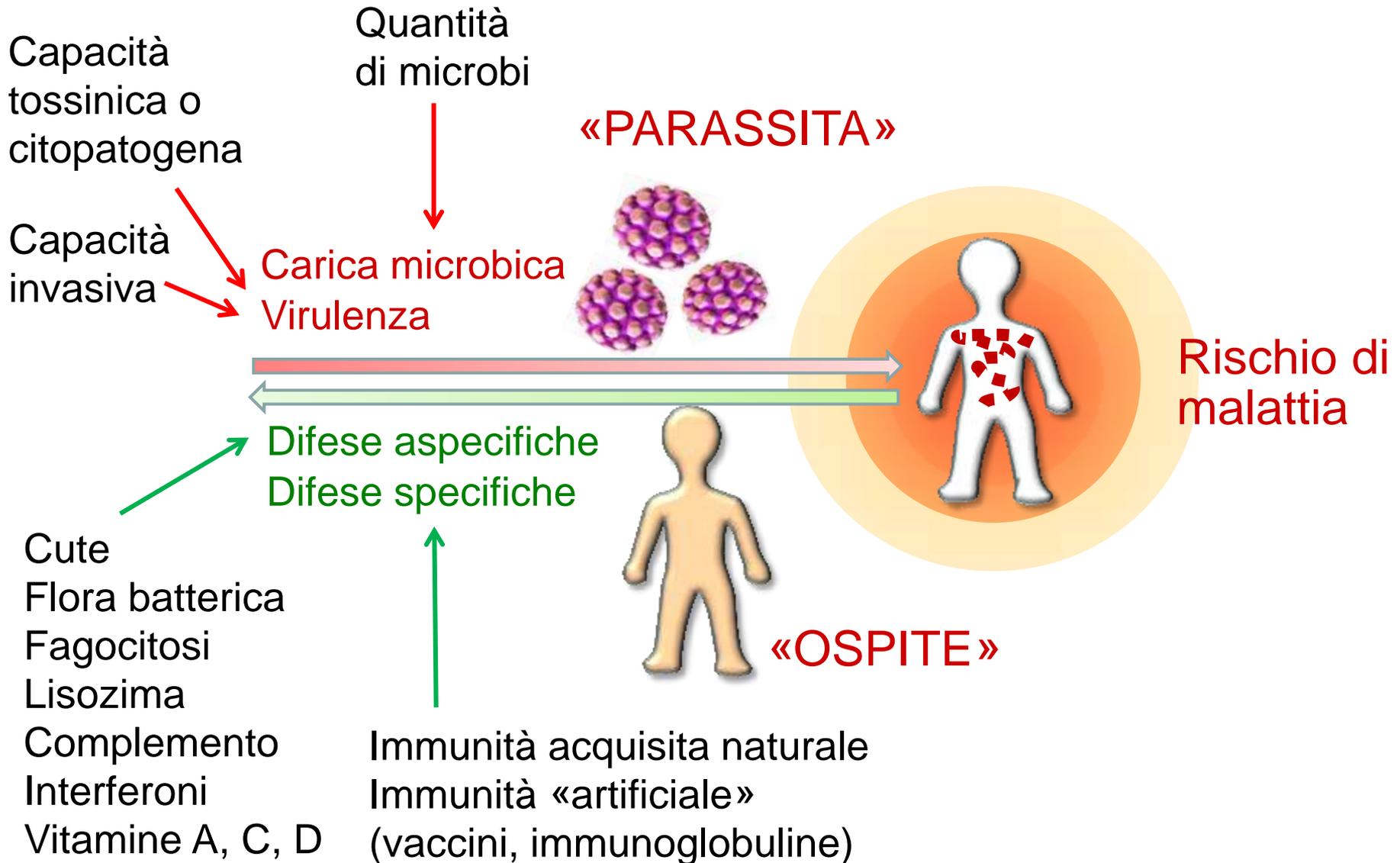
Difese aspecifiche = barriere, lisozima, complemento, fagociti, ecc.

Difese specifiche = immunità

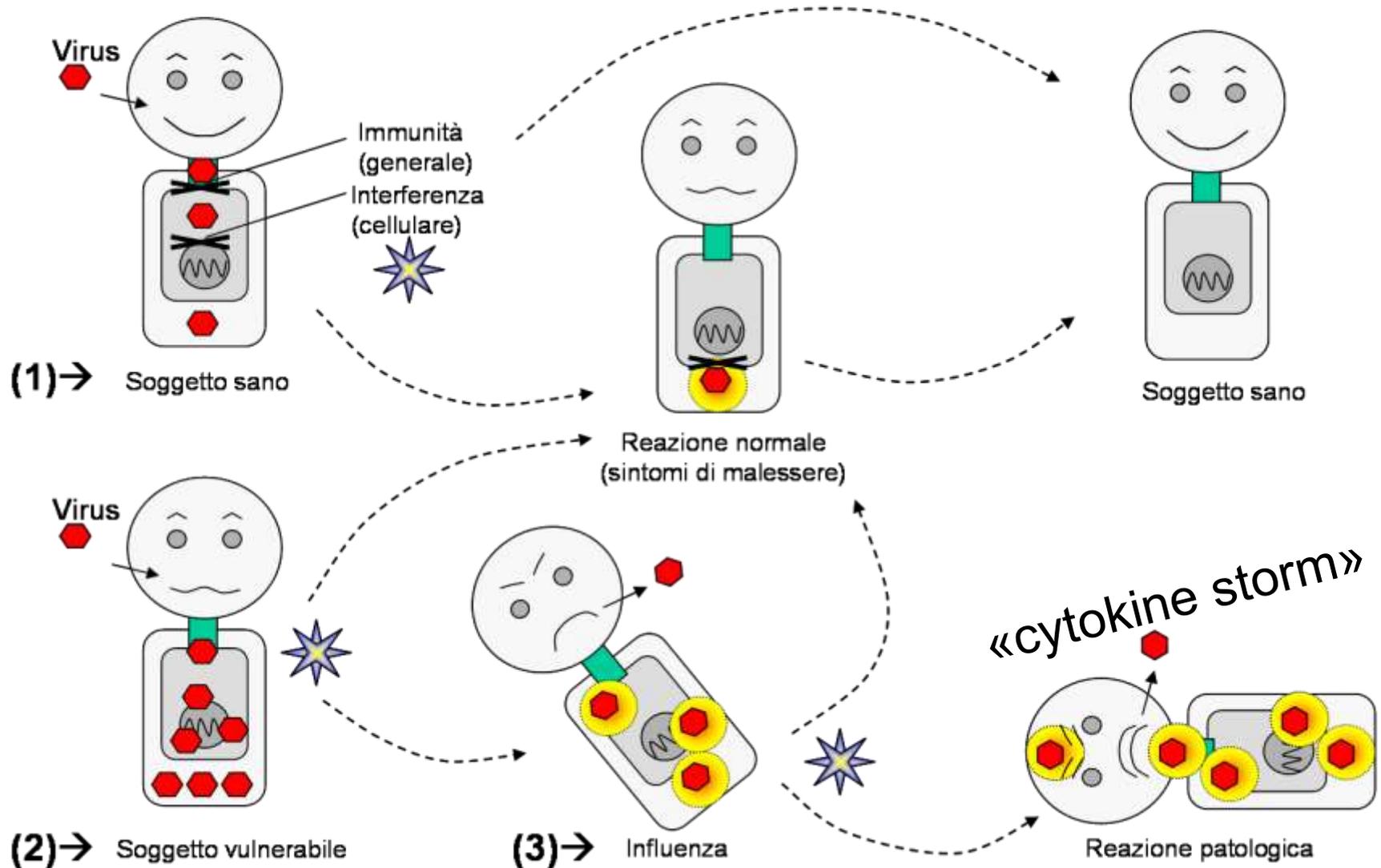
Difese biologiche esterne



Schema generale della patogenesi delle malattie infettive

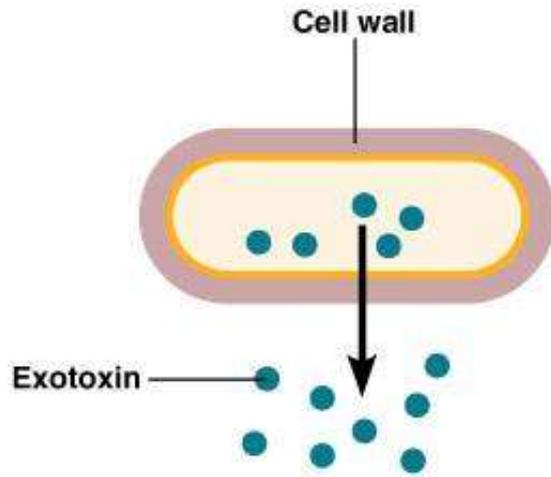


Patogenesi dell'influenza e punti evolutivi di biforcazione

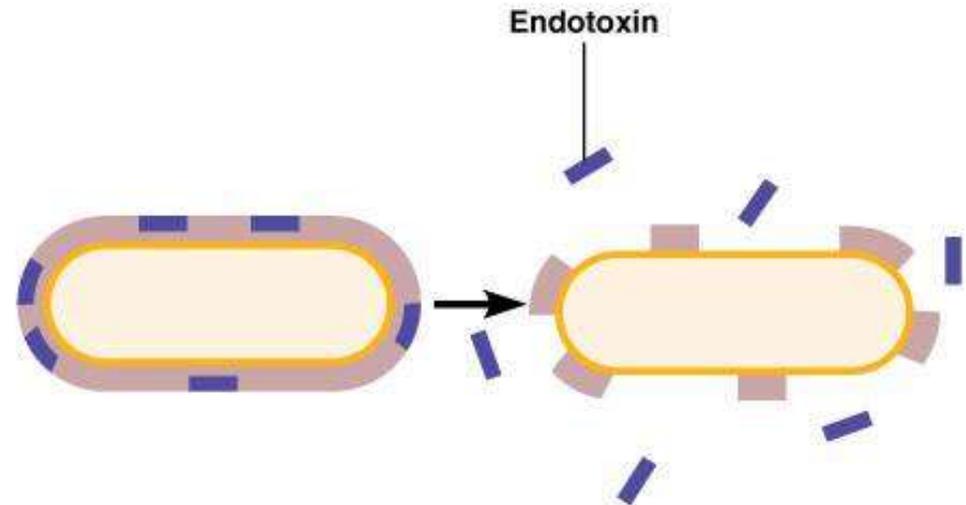


ESOTOSSINE	ENDOTOSSINE
Attivamente secrete dalle cellule; raggiungono elevate concentrazioni nel mezzo extracellulare	Sono parte integrante della parete batterica dei gram-negativi. Vengono rilasciate dopo la morte della cellula batterica e anche in parte durante la replicazione. Non necessitano di essere liberate per essere attive
Prodotte dai gram-negativi e dai gram-positivi	Sono presenti unicamente nei gram-negativi
Polipeptidi dal peso molecolare 10.000-900.000	Complessi lipopolisaccaridici. È il frammento corrispondente al lipide A il responsabile della attività tossica
Relativamente instabili; la tossicità è spesso distrutta rapidamente al di sopra dei 60°C	Relativamente stabili; sopportano a lungo temperature al di sopra di 60°C
Molto antigeniche; stimolano la produzione di anticorpi neutralizzanti a titolo elevato	Scarsamente immunogene
Convertibili in tossoide	Non sono convertibili in tossoide
Elevata tossicità; letale a piccole dosi (microgrammo) sugli animali	Moderatamente tossiche; letali a dosi 10-100 volte più elevate
Legano specifici recettori	Non legano specifici recettori
Solitamente non inducono la febbre	Inducono la febbre

Esotossine e endotossine



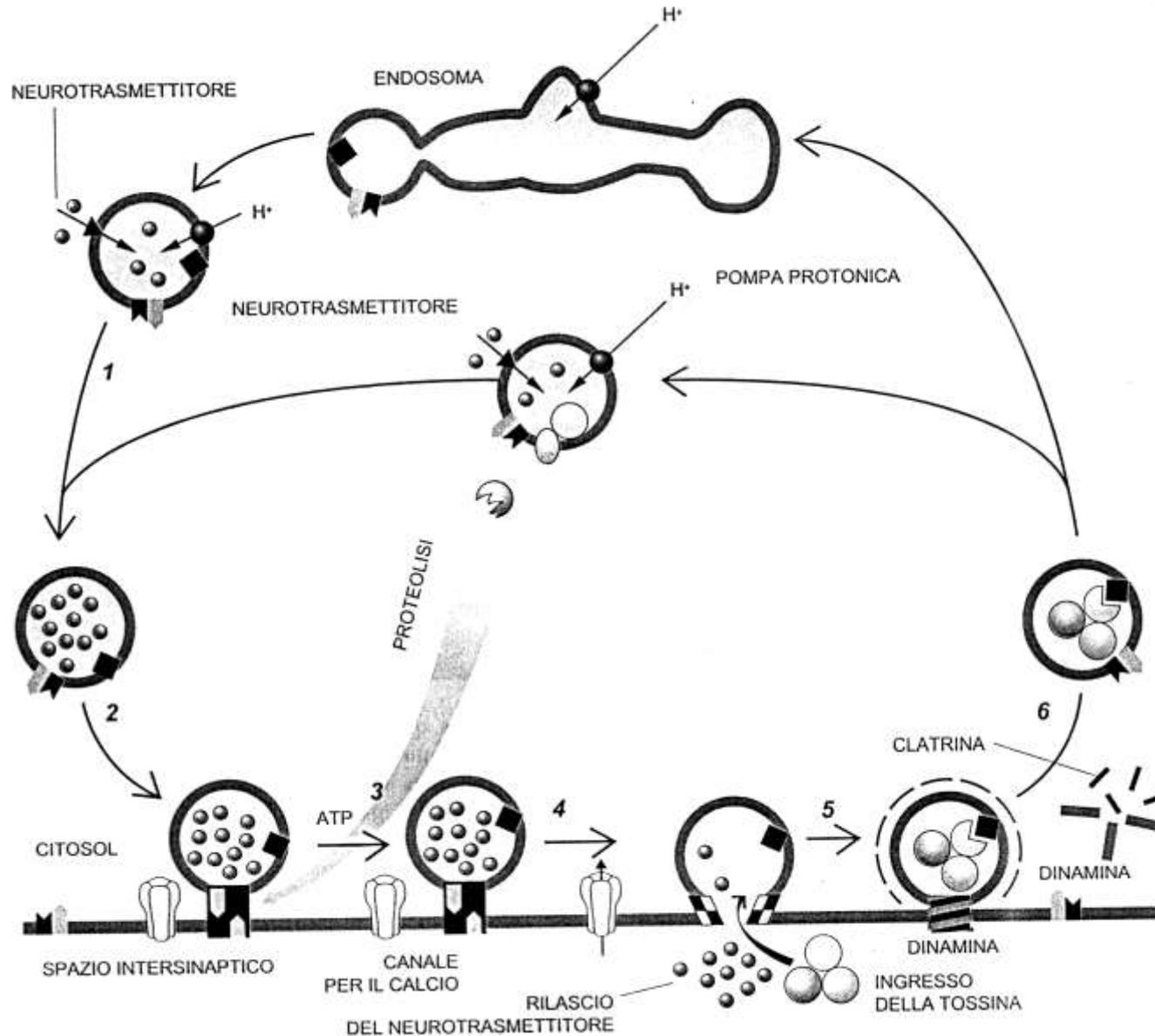
(a) Exotoxins are produced inside mostly gram-positive bacteria as part of their growth and metabolism. They are then secreted or released following lysis into the surrounding medium.



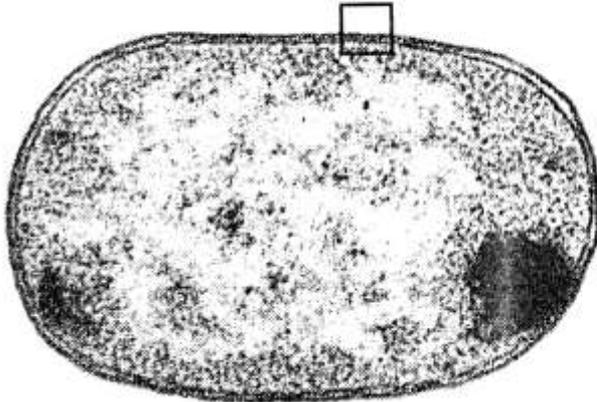
(b) Endotoxins are part of the outer portion of the cell wall (lipid A; see Figure 4.12c) of gram-negative bacteria. They are liberated when the bacteria die and the cell wall breaks apart.

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

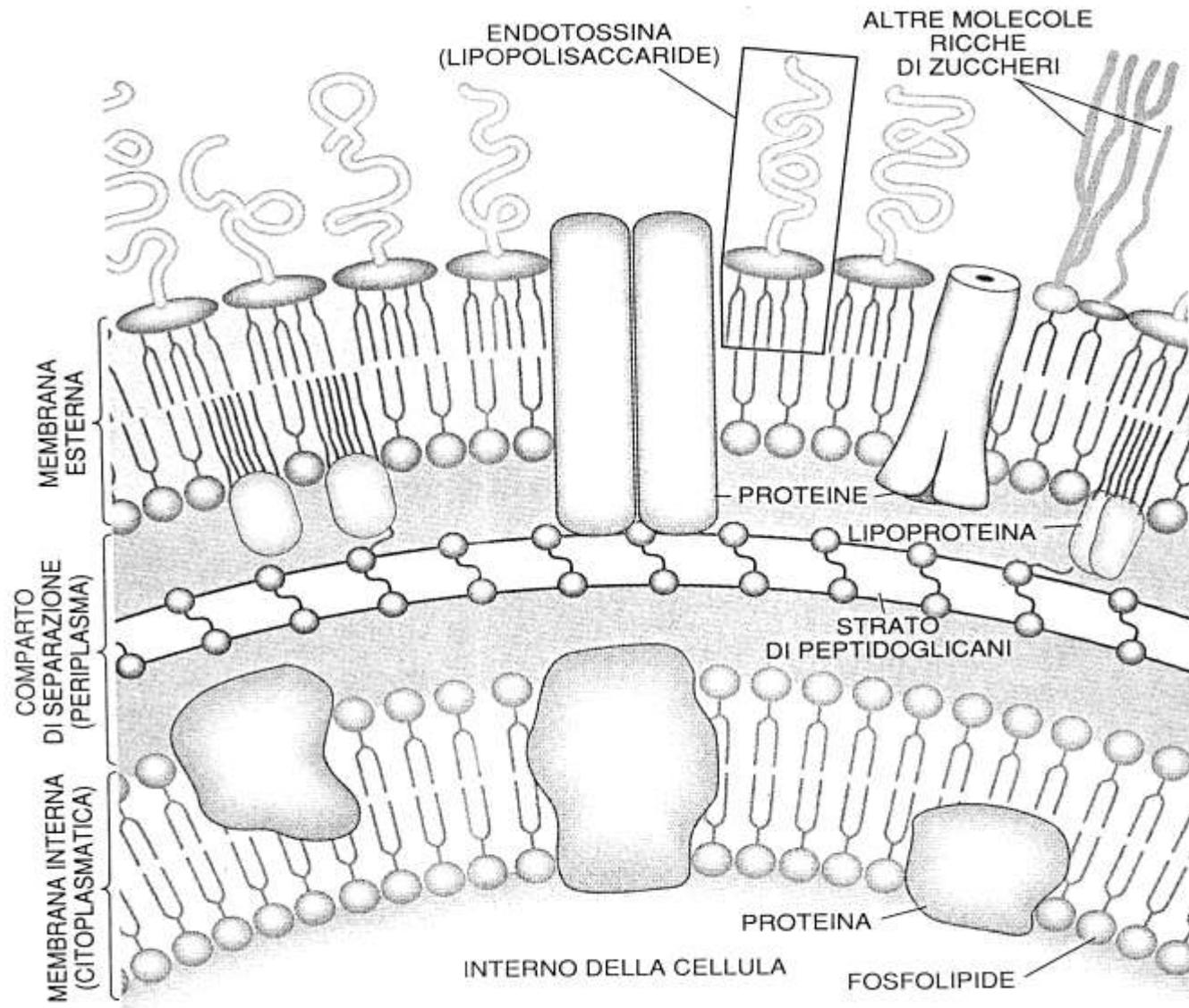
Azione intracellulare della tossina tetanica

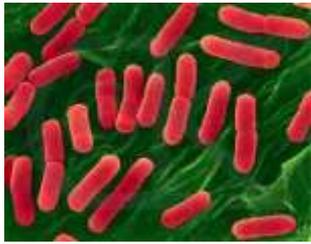


Endotossina



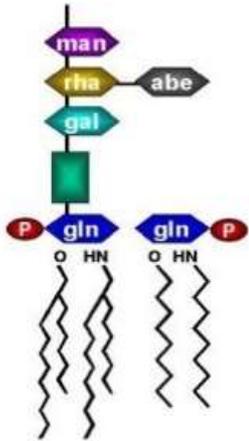
Le endotossine sono inserite sulla membrana esterna di *Escherichia coli* (nella microfotografia), del quale è mostrata nell'illustrazione qui sopra la struttura delle due membrane che avvolgono la cellula batterica. La membrana esterna ricca di endotossine è una caratteristica distintiva dei batteri gram-negativi.





EFFETTI DELL'ENDOTOSSINA BATTERICA

1. Attiva i leucociti polimorfonucleati , i monociti e i macrofagi
 - produzione di citochine (IL-1, TNF, IL-6, ecc.)
 - febbre, leucocitosi, fase acuta
 - produzione di radicali dell'ossigeno e ossido nitrico
 - citotossicità, vasodilatazione, ipotensione
2. Attiva il complemento attraverso la via alternativa
 - infiammazione acuta
 - aggregazione leucocitaria, ADRS
3. Attiva la coagulazione
 - infiammazione, DIC
4. Maschera i recettori per i batteri che sfuggono alla fagocitosi (effetto "cortina fumogena")
5. Sinergizza con Interferone-gamma nei focolai infiammatori
6. A dosi elevate provoca shock endotossico



ESOTOSSINE

AZIONE SULLA MEMBRANA

Fosfolipasi

α -toss. (clostr.)

β -toss. (staph. a.)

leganti a colesterolo

Streptolis. O

Pneumolisina

Tetanolisina

detergenti

α -toss (staph. a.)

β -toss (")

AZIONE INTRACELLULARE

ADP-ribosiltrasferasi

t. colerica (G-PROTEIN)

t. difterica (EF-2)

t. labile di E. coli (G-PROT)

t. Pertosse

Adenilato ciclasi

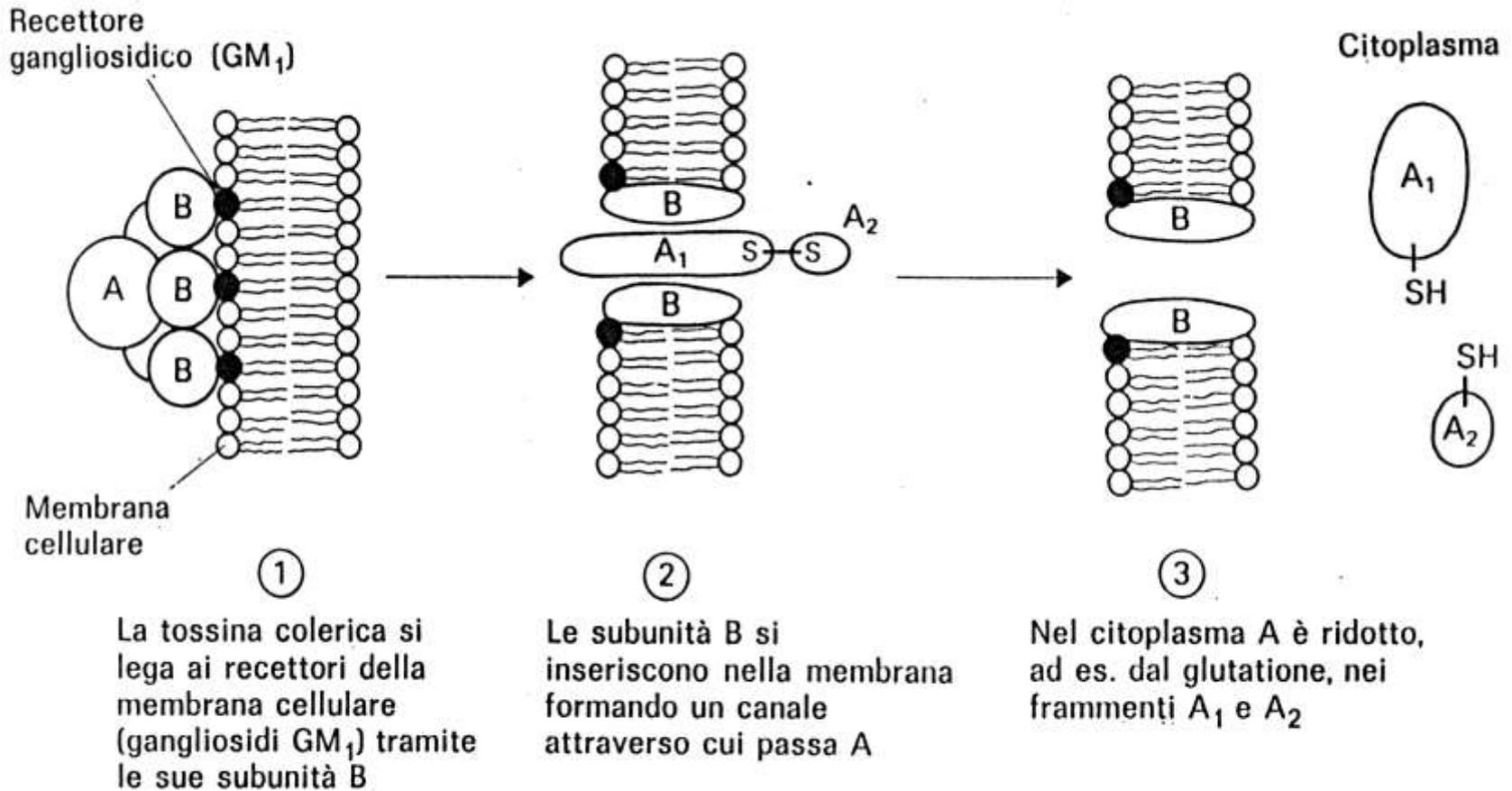
bac. anthracis

Inibitori di neurotrasmett.

tetanica (glicina)

botulinica (AChol)

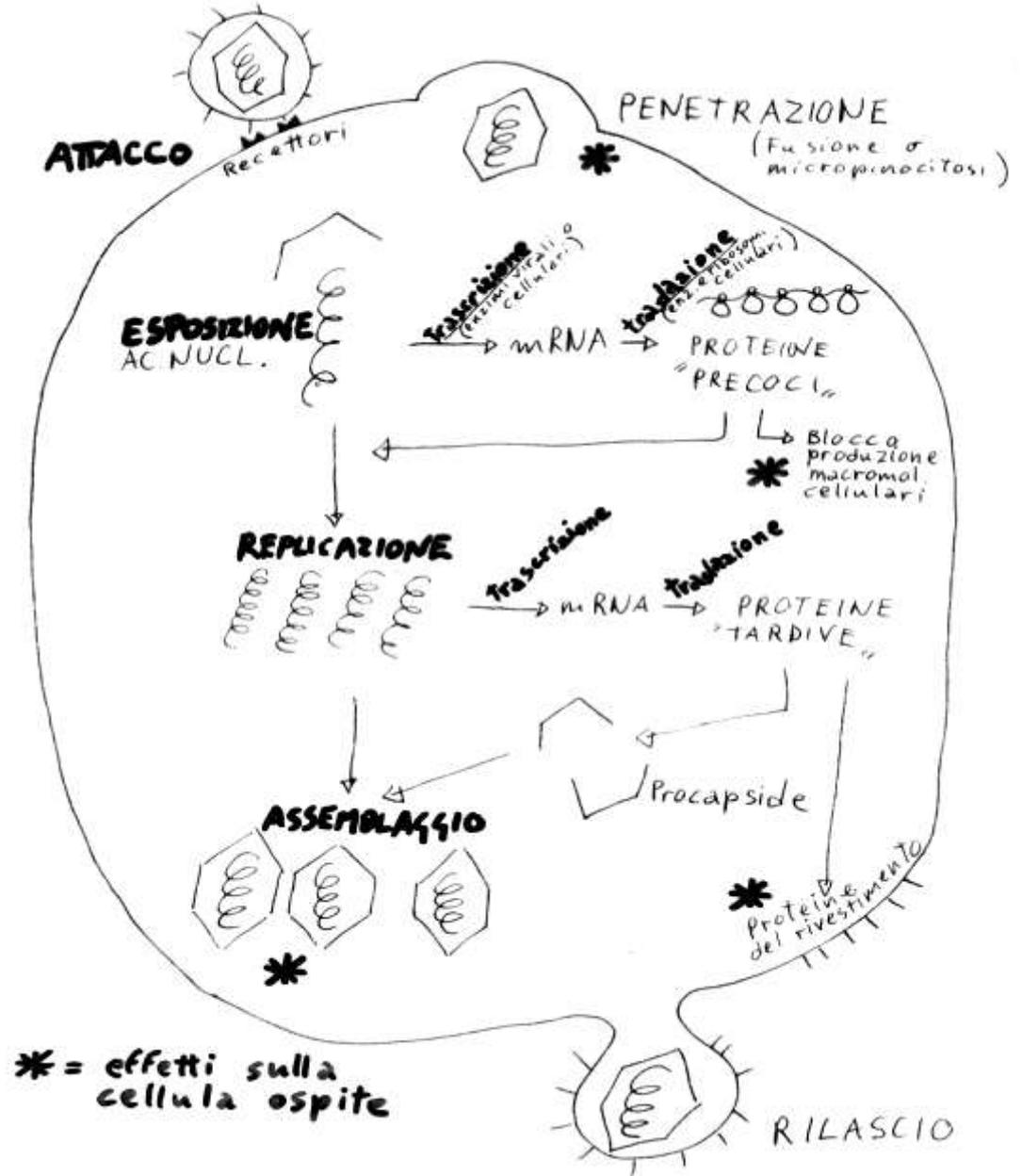
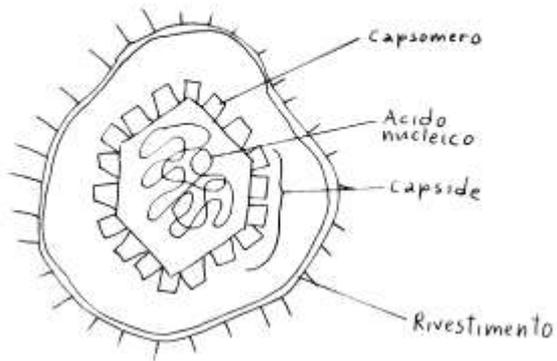
Come funziona una esotossina



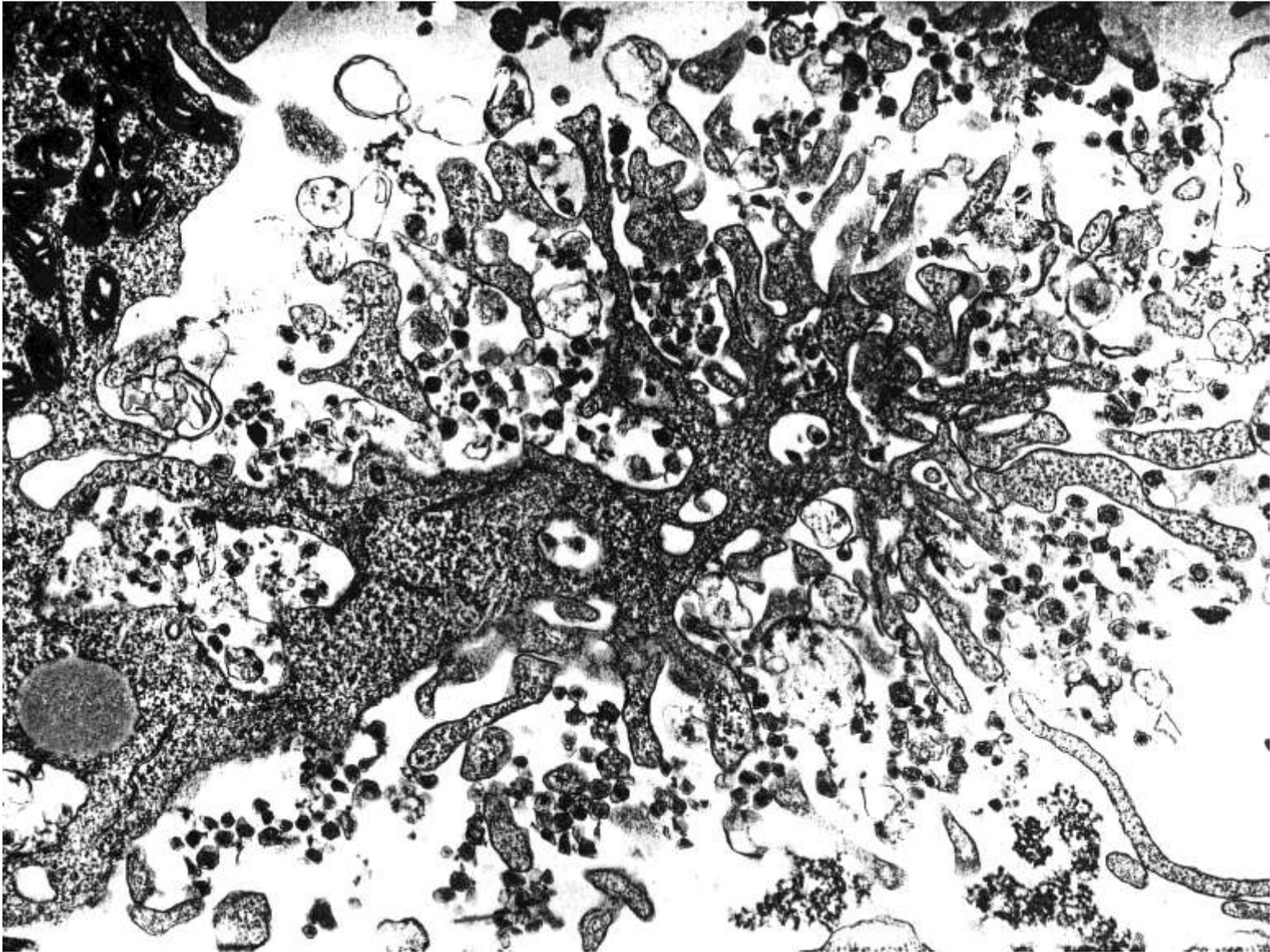
Probabile modo di ingresso nelle cellule della tossina colerica.

Schema generale del ciclo di un virus nella cellula

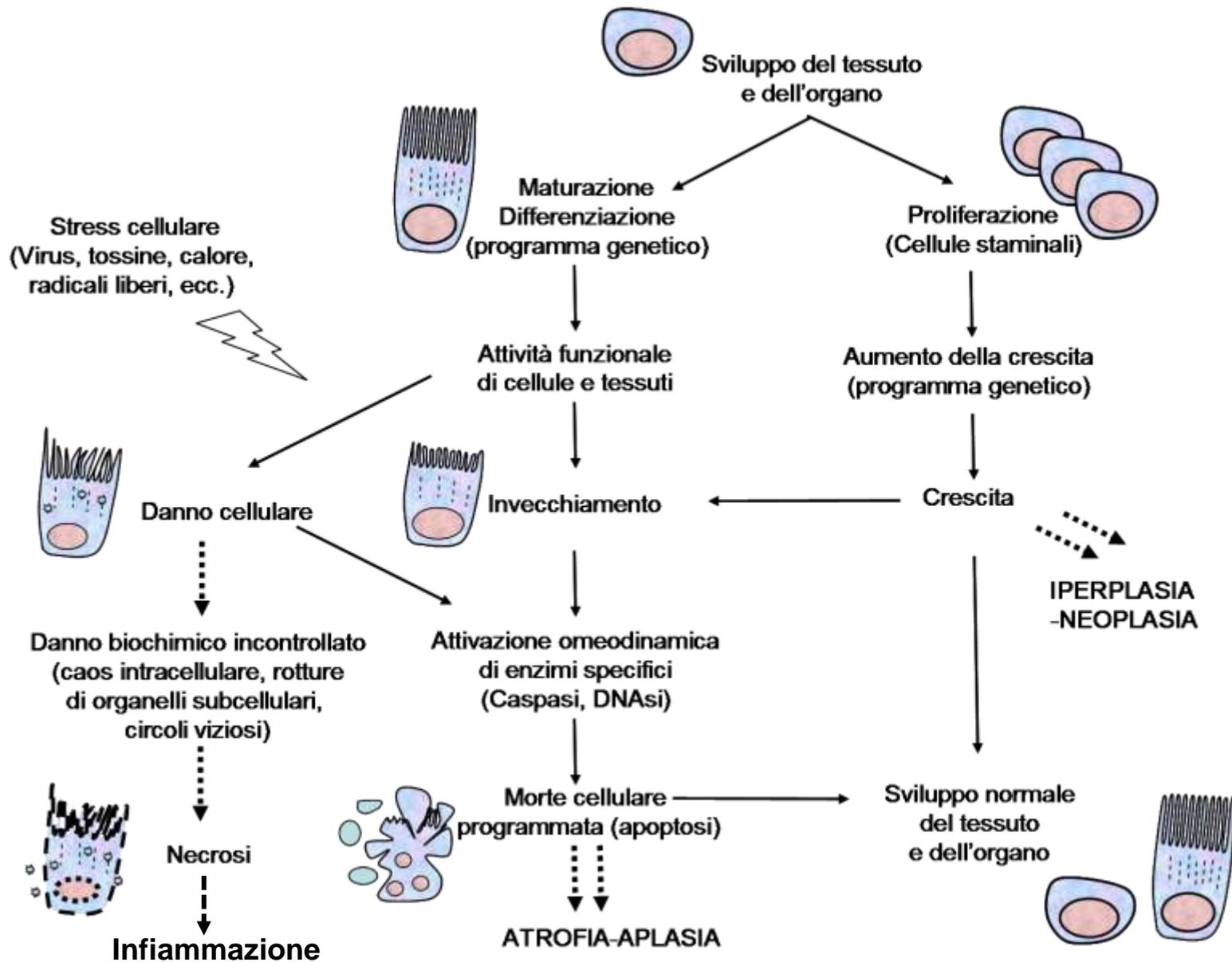
SCHEMA DI UNA PARTICELLA VIRALE COMPLETA (VIRIONE)



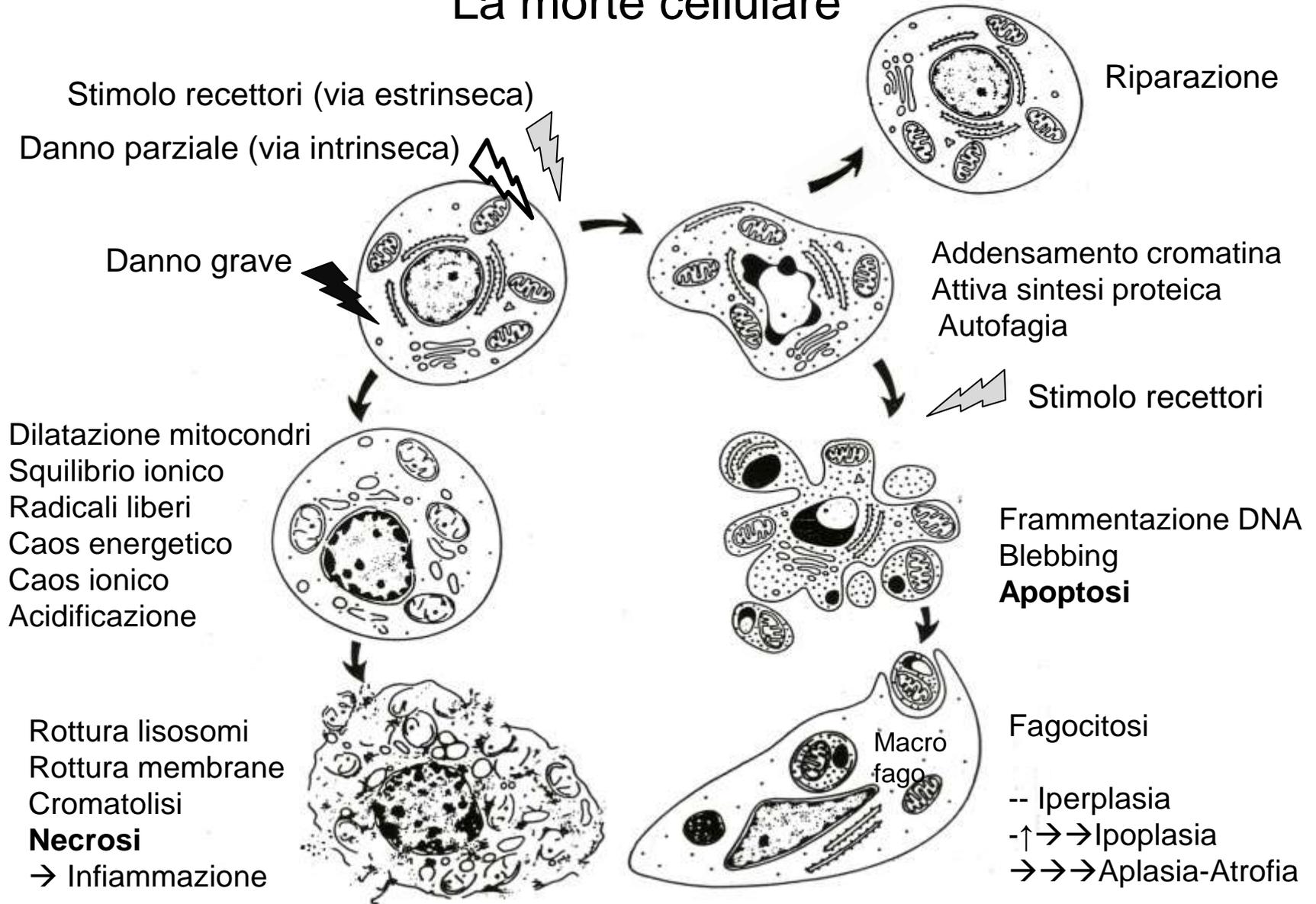
Effetto citopatico del virus HIV su un linfocita (da Le Scienze)



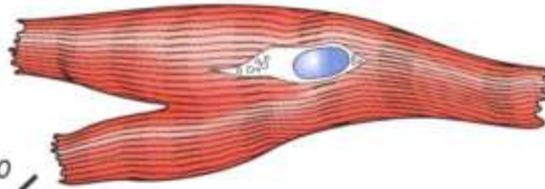
Dinamiche cellulari e patologie



La morte cellulare

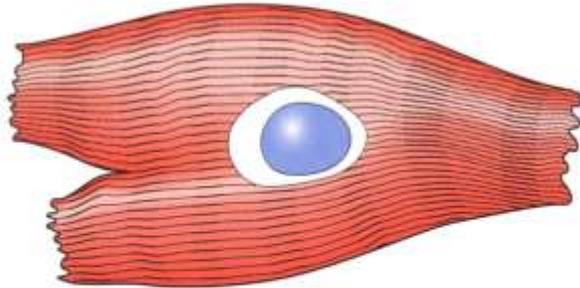


Miocita normale



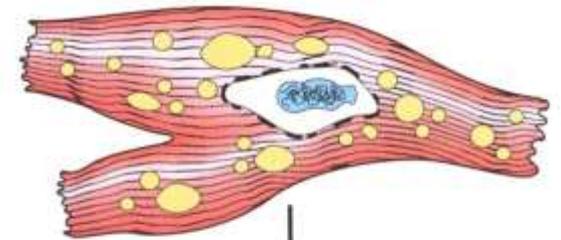
*Adattamento:
risposta all'aumento
del carico*

Miocita adattato
(ipertrofia)

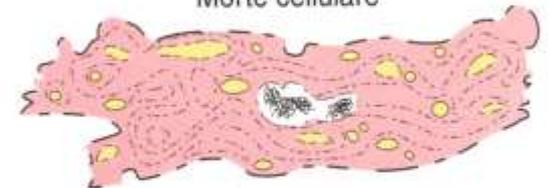


*Danno
cellulare*

Miocita con danno
reversibile



Morte cellulare



NECROSE ISCHEMIQUE DU MUSCLE MYOCARDIQUE SUIVIE PAR FIBROSE DU MYOCARDIE



www.Dailymotion.com

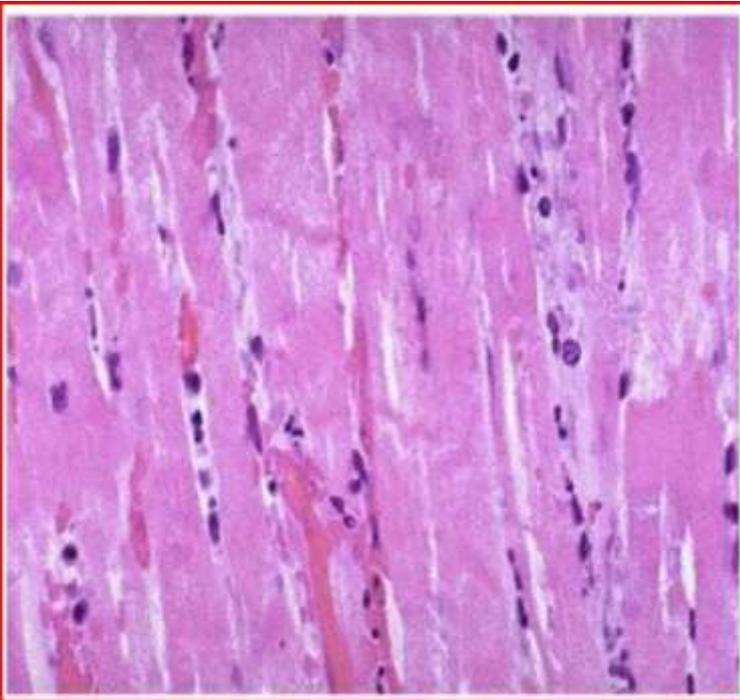


LA PATHOLOGIE CELLULAIRE

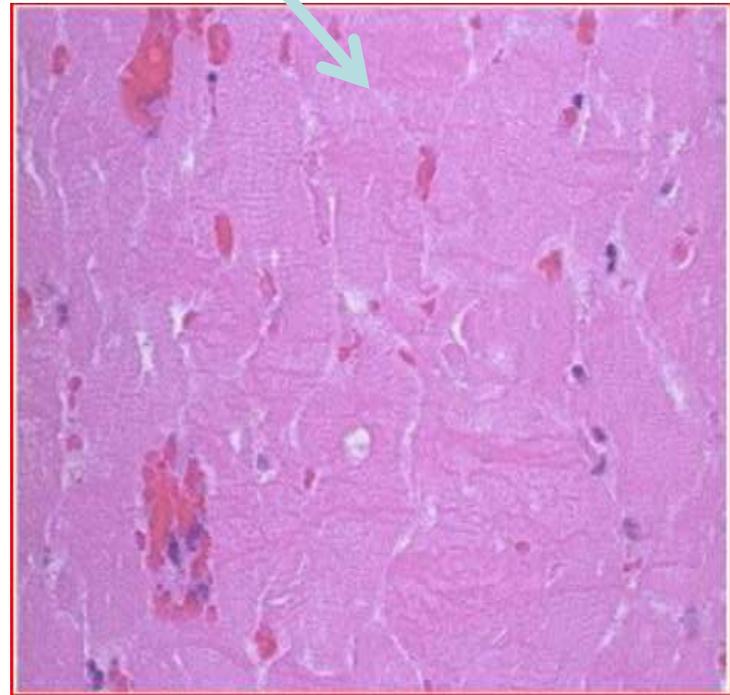
A. Les altérations cellulaires dégénératives.



- Morphologie de la nécrose.
- Les cellules nécrotiques sont caractérisées par la perte des structures cellulaires et les tissus deviennent une masse de matériel amorphe (c'est-à-dire sans forme) à cause de l'autolyse enzymatique et de la dénaturation protéique qui suivent les altérations biochimiques irréversibles.

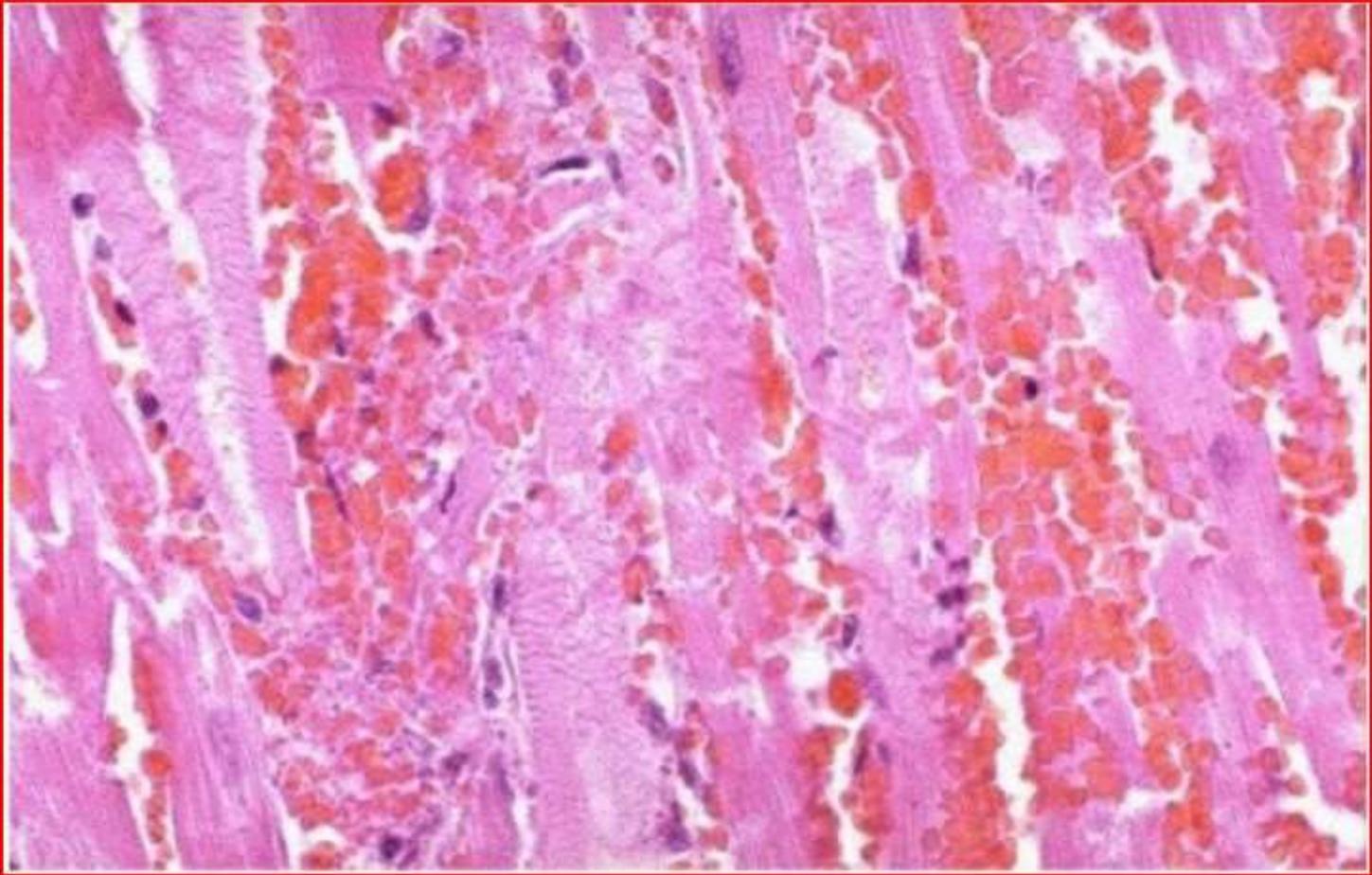


MUSCLE MYOCARDIQUE



NECROSE ISCHEMIQUE DU MUSCLE MYOCARDIQUE (après l'infarctus)

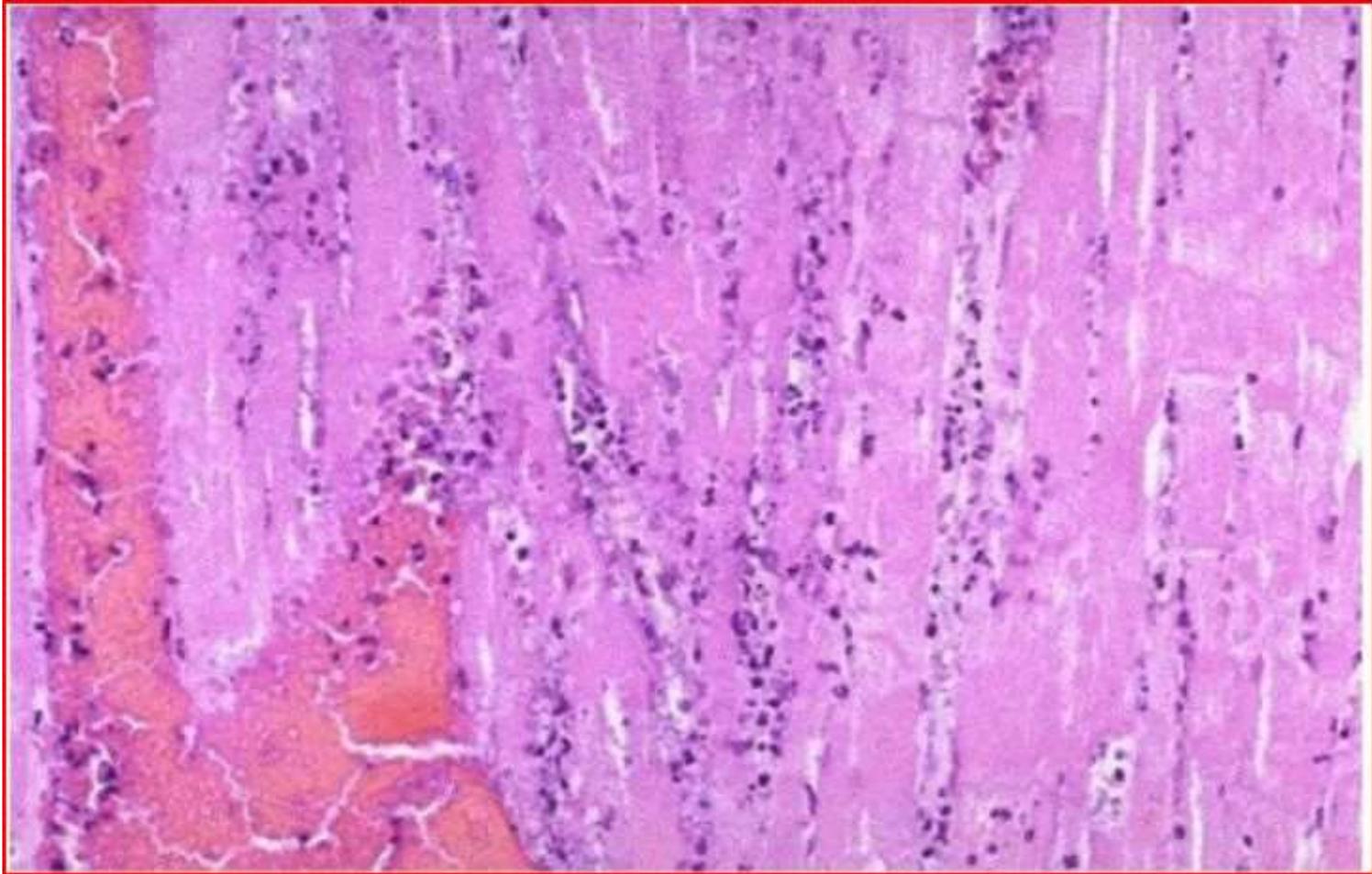
NECROSE ISCHEMIQUE DU MUSCLE MYOCARDIQUE AVEC HEMORRAGIE



www.Dailymotion.com



NECROSE HISCHEMIQUE DU MUSCLE MYOCARDIQUE AVEC INFILTRATION INFLAMMATOIRE



Une réaction inflammatoire va s'activer autour du tissu nécrotique.
www.Dailymotion.com

Necrosi ischemica cerebrale



Nécrose gangreneuse



<http://meded.ucsd.edu/clinicalmed/upper.htm>



L'escarre est une zone localisée de nécrose tissulaire

Personnes âgées, patients hospitalisés, alités ou en fauteuils roulants, tous peuvent être concernés.



Circoli viziosi di patologia cellulare

