

## SCEMI DI ANATOMIA PATOLOGICA

Simone Banderali, IV anno

### NEOPLASIE

#### Definizioni

Neoplasia letteralmente significa nuova crescita ed il nuovo cresciuto costituisce un neoplasma. Il termine tumore fu in origine applicato al rigonfiamento provocato dallo insorgere di un processo infiammatorio. L' oncologia È la scienza che studia i tumori o neoplasie che dir si voglia. Cancro È il termine comune per tutti i tumori maligni. Una neoplasia È una massa anomala di tessuto, la cui crescita È eccessiva e scoordinata rispetto a quella del tessuto normale e persiste anche dopo gli stimoli che hanno evocato l' alterazione. A questa caratterizzazione noi potremmo aggiungere che la massa anomala si comporta in modo afinalistico, cresce a spese dell' ospite ed È in pratica autonoma.

#### Nomenclatura

In generale per designare i tumori benigni si aggiunge il suffisso -oma al tipo di cellula da cui il tumore ha origine. Le neoplasie epiteliali benigne vengono classificate in varie maniere, alcune in base alla loro cellula di origine, altre in base alla loro architettura microscopica, altre ancora in base al loro aspetto macroscopico. Adenoma È il termine applicato alle neoplasie epiteliali benigne che formano aspetti ghiandolari, così come ai tumori derivati da ghiandole, ma che non riproducono necessariamente tali aspetti. Le neoplasie benigne epiteliali che producono proiezioni micro e macroscopicamente visibili, digitiformi o vermiformi, insorte sulle superfici epiteliali sono chiamate papillomi. Quelle che formano grosse masse cistiche, come nell' ovaio, vengono chiamate cistoadenomi. Alcuni tumori producono aspetti papilliferi che protrudono negli spazi cistici e sono quindi chiamati cistoadenomi papilliferi. La nomenclatura dei tumori maligni essenzialmente segue lo stesso schema usato per le neoplasie benigne con alcune aggiunte. I cancri che originano nei tessuti mesenchimali sono chiamati sarcomi, perchÈ di solito presentano una componente stromale connettiva molto scarsa e hanno consistenza carnosa. Le neoplasie maligne di origine epiteliale derivate da ciascuno dei tre strati germinativi vengono chiamate carcinomi. I carcinomi possono essere ulteriormente definiti: quelli con aspetto di tipo ghiandolare, adenocarcinomi e quelli che producono cellule di tipo squamoso derivati da ogni epitelio pavimentoso stratificato dell' organismo, carcinomi a cellule squamose. In casi piuttosto rari, una differenziazione divergente di una singola linea di cellule parenchimali dà origine a quelli che vengono denominati tumori misti. Il migliore esempio È costituito dal tumore misto che origina nelle ghiandole salivari.

#### Differenziazione ed anaplasia

I termini differenziazione ed anaplasia vengono applicati alle cellule parenchimali della neoplasia. La differenziazione si riferisce al grado di somiglianza tra cellule parenchimali neoplastiche e normali, dal punto di vista sia morfologico che funzionale. In generale tutti i tumori benigni sono ben differenziati. Viceversa, nell' ambito delle neoplasie maligne esistono sia forme ben differenziate che indifferenziate. Letteralmente anaplasia significa "formarsi a ritroso", cioè un fenomeno di inversione da un livello più alto di differenziazione ad uno più basso. Caratteristicamente i nuclei contengono grandi quantità di DNA ed appaiono estremamente scuri (iper Cromici); sono sproporzionatamente voluminosi ed il rapporto nucleo / citoplasma si può avvicinare a 1 : 1, invece che al normale 1 : 4 - 1 : 6. Un altro aspetto importante dell' anaplasia È la formazione di cellule giganti tumorali, alcune fornite di un solo grande nucleo polimorfo, altre di due o più nuclei. Oltre alle anomalie citologiche descritte sinora, la disposizione delle cellule anaplastiche È decisamente variabile nei diversi tumori. Displasia È il termine usato per descrivere una proliferazione disordinata, ma non neoplastica;

la displasia si trova principalmente negli epitelii. Vi È una perdita di uniformità delle cellule, accompagnata da un diminuito orientamento architettonico. Quando la displasia È marcata e coinvolge l' intero spessore dell' epitelio, la lesione viene indicata come carcinoma in situ, uno stadio preinvasivo di cancro. Sebbene le zone di displasia si trovino spesso vicino a foci di neoplasia e, in studi a lungo termine su fumatori di sigarette, sia stato provato che la displasia precede quasi sempre il cancro, la displasia non progredisce necessariamente a cancro. Nonostante le eccezioni, tanto più un tumore cresce rapidamente ed È anaplastico, tanto meno probabilmente avrà un' attività funzionale specializzata. Le cellule di un tumore benigno sono quasi sempre ben differenziate e rassomigliano alle cellule normali da cui originano; le cellule di una neoplasia maligna sono più o meno differenziate, ma vi È sempre una perdita di differenziazione almeno di un certo grado.

#### Velocità di accrescimento

Si può generalmente affermare che la maggior parte dei tumori benigni cresce lentamente nell' arco di diversi anni, mentre la maggior parte dei tumori maligni cresce rapidamente, a volte con ritmo irregolare fino, eventualmente a diffondersi e ad uccidere l' ospite. In generale, la velocità di accrescimento dei tumori È correlata con il loro livello di differenziazione e, pertanto, la maggior parte delle forme maligne si accresce più rapidamente di quelle benigne.

#### Invasione locale

Quasi tutti i tumori benigni si accrescono come masse espansive e coesive, che rimangono localizzate nel sito di origine e non hanno la capacità di infiltrare, invadere e metastatizzare siti anche distanti da quello di origine, come invece possono fare i tumori maligni. I cancri crescono con una infiltrazione progressiva, invadendo e distruggendo il tessuto circostante. Dopo la capacità di dare metastasi, l' invasività È la più tipica delle caratteristiche che differenziano i tumori maligni da quelli benigni. I carcinomi in situ mostrano le caratteristiche citologiche maligne senza ancora invadere la membrana basale.

#### Metastasi

Le metastasi sono impianti tumorali discontinui rispetto al tumore primario. Esse rivelano inequivocabilmente la natura maligna di un tumore, dato che le neoplasie benigne non metastatizzano mai. Con poche eccezioni, tutti i tumori maligni possono metastatizzare e circa il 30 % dei pazienti cui viene fatta diagnosi di cancro per tumori solidi (a parte i tumori cutanei che non siano melanomi) hanno già delle metastasi. La disseminazione avviene per impianto diretto sulle cavità e superfici dell' organismo, disseminazione attraverso la via linfatica, disseminazione mediante embolizzazione attraverso la via ematica. La distribuzione delle metastasi linfonodali segue la via del drenaggio linfatico normale. Un ingrossamento dei linfonodi in prossimità di un cancro, non significa necessariamente disseminazione del tumore primitivo.

### CARATTERISTICHE CLINICHE DEI TUMORI

#### Grado e stadio dei tumori

Per poter confrontare i risultati dei vari tipi di trattamento dei tumori È necessario, in particolare per i clinici, avere uno schema comparativo dei tumori saggiati. A questo scopo sono stati elaborati dei sistemi che esprimono, almeno in termini semiquantitativi, il livello di differenziazione o grado e l' estensione della diffusione di un tumore nel paziente o stadio come parametri della gravità clinica della malattia. Il grading di un cancro È basato sul grado di differenziazione delle cellule tumorali e sul numero delle mitosi all' interno del tumore, che si presume siano connessi con la sua aggressività. La stadiazione dei cancri È basata sulla dimensione del tumore primitivo, sull' estensione della sua diffusione e sulla presenza o assenza di metastasi ematiche. I sistemi di stadiazione più usati sono due: uno elaborato dalla Union Internationale Contre Cancer (UICC) e l' altro dall' American Joint Committee (AJC) on

**Cancer Staging.** L' UICC usa il cosiddetto sistema TNM (T per tumore primitivo, N per coinvolgimento linfonodale e M per le metastasi).

#### **Markers tumorali**

I markers tumorali sono indicatori biochimici della presenza di un tumore. I markers tumorali non possono essere utilizzati come elementi di primaria importanza nella diagnosi di un tumore. L' antigene carcino embrionale (CEA), prodotto normalmente nel tessuto embrionale dell' intestino, pancreas e fegato, È una complessa glicoproteina elaborata da diversi tipi di neoplasie. Il dosaggio CEA manca della sensibilità e della specificità richieste per determinare precocemente la presenza di neoplasie. L' alfa - fetoproteina (AFP) È un altro ben noto marker tumorale, normalmente sintetizzato nei primi mesi di vita intrauterina, a livello del fegato e del sacco vitellino. Un elevato tasso di AFP È riscontrato negli adulti affetti da carcinoma epatocellulare ed a cellule germinali del testicolo e, meno frequentemente, anche nei carcinomi del polmone, del pancreas e del colon.

#### **IPOFISI**

##### **Tumori del lobo anteriore**

##### **Adenomi somatotropi**

Praticamente tutti i pazienti con acromegalia o gigantismo dovuti ad un eccesso di GH, risultano portatori di un macroadenoma acidofilo somatotropo.

##### **Prolattinomi**

Gli adenomi secernenti prolattina sono il tipo più comune di tumore ipofisario; la maggior parte È scarsamente granulata. Qualunque ne sia la causa l' iperprolattinemia produce ipogonadismo sia nel maschio che nella femmina; nel maschio possono manifestarsi impotenza ed infertilità, nella femmina amenorrea e galattorrea.

##### **Tumori corticotropi**

La maggior parte di questi tumori sono microadenomi basofili. L' eccesso di produzione di ACTH induce un' ipersecrezione di cortisolo da parte delle surrenali, causando la sindrome di Cushing.

##### **Adenomi gonadotropi**

Rappresentano circa il 6 % di tutti i tumori ipofisari. Nei maschi sono normalmente associati ad un aumento dei livelli sierici di FSH, con scarso aumento di LH. La conseguenza clinica È l' ipogonadismo.

##### **Adenomi tireotropi**

Gli adenomi tireotropi sono così rari da non necessitare di una trattazione estesa. Poiché producono l' ormone tireotropo, che È una glicoproteina, risultano basofili con i coloranti anilini.

##### **Carcinoma**

Gli adenocarcinomi dell' adenoipofisi sono rari e di solito non funzionanti. Anche se queste neoplasie esibiscono uno spettro differenziativo che va dai tumori simili agli adenomi ad altri con atipie citologiche e caratteristiche morfologiche analoghe ai carcinomi di altre sedi, la diagnosi della malignità in una lesione ipofisaria richiede la dimostrazione di metastasi ai linfonodi, alle ossa, al fegato o altrove.

##### **Sindrome di Sheehan**

Conosciuta anche come necrosi ipofisaria postpartum, questa sindrome È il risultato dello

infarto ipofisario dovuto a emorragie o a shock durante il parto. Durante la gravidanza la ipofisi raddoppia il suo volume e comprime il proprio peduncolo vascolare. Un' improvvisa ipotensione sistemica, con stimolo alla contrazione vasale, può, quindi, far precipitare una necrosi ischemica che coinvolga parte o l' intero lobo anteriore. La sindrome di Sheehan si può osservare anche in donne non gravide ed in maschi. La manifestazione più evidente inizialmente È l' ipogonadismo, che nelle donne in puerperio si traduce in arresto della lattazione. Qualunque sia la patogenesi, l' ipofisi infartuata appare, nelle fasi iniziali, pallida e molle o di aspetto emorragico. Col tempo l' area di necrosi ischemica viene assorbita e sostituita da una cicatrice fibrosa. In alcuni casi di vecchia data, l' ipofisi cicatriziale pesa meno di 0.1 g e appare come un frustolo fibroso che giace in una sella turcica vuota.

### Diabete insipido

Le disfunzioni del lobo posteriore ipofisario sono rare e per lo più correlate alle lesioni soprasellari ipotalamiche. Le alterazioni del lobo posteriore si manifestano essenzialmente con l' insufficiente secrezione di ADH. La deficienza di ADH causa il diabete insipido, caratterizzato da poliuria, sete eccessiva e polidipsia. Le cause di questa sindrome possono essere: 1) alterazioni infiammatorie o neoplastiche dell' asse ipotalamo - ipofisario (come tumori soprasellari, metastasi, ascessi, meningiti, tubercolosi o sarcoidosi); 2) danni chirurgici o da radioterapia cioè ipofisectomia chirurgica o da raggi; 3) severi traumi cranici; 4) cause idiopatiche. L' inappropriata secrezione di ADH implica una secrezione ormonale svincolata dai valori di osmolarità del plasma. Quindi si ha eccessivo riassorbimento di acqua dal filtrato glomerulare, ritenzione idrica con espansione del volume extracellulare, con conseguente iponatriemia ed emodiluizione ed inability a produrre urine diluite. La causa più comune È la secrezione di ADH da parte di varie neoplasie (sindrome paraneoplastica); in particolare il carcinoma a piccole cellule del polmone costituisce la causa di oltre i quattro quinti dei casi. Più raramente alterazioni del sistema nervoso centrale, quali emorragie intracerebrali o subaracnoidee, trombosi, ematomi subdurali o infezioni possono produrre la sindrome, così come le malattie polmonari, quali polmonite e tubercolosi ed infine alcuni farmaci.

## TIROIDE

### Tireotossicosi

La tireotossicosi, più frequente nel sesso femminile, È uno stato ipermetabolico caratterizzato da elevati livelli ematici delle frazioni libere di ormoni tiroidei. La cute È calda umida ed arrossata, a causa sia della vasodilatazione periferica, sia dello stato iperdinamico circolatorio generale. Le modificazioni oculari sono quelle che, di solito, richiamano per prime la attenzione sul soggetto ipertiroideo (eccessiva apertura della rima palpebrale). Le manifestazioni cardiache sono tra le più precoci e caratteristiche della tireotossicosi (tachicardia, palpitazioni e cardiomegalia). Altre manifestazioni della tireotossicosi comprendono l' atrofia con sostituzione adiposa delle fibre muscolari scheletriche, talora accompagnate da focale infiltrato linfocitario interstiziale, minima steatosi epatica talora con lieve fibrosi ed infiltrato flogistico periportale, osteoporosi e iperplasia linfoide generalizzata con linfadenopatia. La tireotossicosi può essere causata da varie alterazioni, ma tre sono le più comuni e rappresentano da sole circa il 99 % dei casi. Tra queste la malattia di Graves È la più frequente (circa l' 85 % dei casi), soprattutto nei giovani sotto i 40 anni; le altre due cause più comuni sono il gozzo multinodulare tossico e l' adenoma tossico.

### Ipotiroidismo

Questa alterazione strutturale del tessuto tiroideo che comporta una diminuzione della produzione o della secrezione degli ormoni, induce lo stato ipometabolico detto ipotiroidismo. Se l' ipotiroidismo si sviluppa durante il periodo fetale o nella prima infanzia, il risultato È il

cretinismo, con ritardo mentale e di crescita. Quando l' ipotiroidismo si instaura nelle età successive, la sindrome che ne deriva È definita mixedema.

#### Tiroidite di Hashimoto

Conosciuta anche come struma linfomatoso o gozzo linfoadenoide, la tiroidite di Hashimoto È caratterizzata da un intenso infiltrato linfoplasmacellulare che virtualmente sostituisce in modo completo il tessuto tiroideo. Qualunque sia la variante morfologica, la tiroidite di Hashimoto ha una notevole importanza clinica per i seguenti motivi:

- 1) È la causa più comune di ipotiroidismo gozzigeno nelle regioni con sufficiente apporto di iodio.
- 2) È la causa principale di gozzo non endemico nei bambini.
- 3) Tra le malattie autoimmuni, È stata la prima ad essere riconosciuta e descritta e ne costituisce, quindi, il prototipo.

Microscopicamente, nella forma gozzigena, si osserva estesa sostituzione del parenchima tiroideo da parte dei linfociti, plasmacellule, immunoblasti e macrofagi, talora con la formazione di centri germinativi. I follicoli tiroidei residui contengono una colloide intensamente eosinofila e sono costituite da cellule denominate oncociti o cellule di Hurthle, che si caratterizzano per l' ampio citoplasma eosinofilo e granuloso. La classica presentazione clinica della malattia È l' aumento di volume gozzigeno della tiroide in donne di età media associato ad ipotiroidismo.

#### Tiroidite subacuta granulomatosa (di De Querivain)

La tiroidite di De Querivain È una particolare forma di flogosi granulomatosa autolimitantesi della tiroide, conosciuta anche come tiroidite granulomatosa a cellule giganti. Nonostante le cause siano per ora sconosciute, vi sono considerevoli evidenze che suggeriscono un' origine virale. Anche clinicamente la tiroidite di De Querivain possiede i crismi dello stato infettivo: febbre, aumento di volume doloroso della ghiandola, decorso subacuto di pochi mesi. Col procedere della malattia, compaiono le alterazioni più specifiche, in forma di aggregati cellulari granulomatosi attorno ai follicoli. È probabile che, in questi aggregati, parte della componente cellulare derivi dalle stesse cellule follicolari e solo una parte sia di origine macrofagica. Frammisti in questi aggregati, si osservano residui di colloide e cellule giganti multinucleate.

#### Malattia di Graves

Anche se classicamente la malattia di Graves comprende la triade - gozzo iperplastico diffuso, dermatopatia ed oftalmopatia - in realtà, la dermatopatia È presente solo nel 10 - 15 % dei casi e la oftalmopatia puÓ essere assente o poco evidente, cosicché la diagnosi si fonda solo sulla documentazione delle alterazioni morfologiche e funzionali della tiroide. La caratteristica istologica principale si riassume in due parole: "troppe cellule". Questo aspetto È dovuto sia ad un effettivo aumento del numero di cellule follicolari che all' aumento in altezza del loro citoplasma, tale che le cellule diventano colonnari. La malattia di Graves si manifesta caratteristicamente in donne giovani come stato tireotossico associato a modesto aumento di volume simmetrico della ghiandola. La terapia medica puÓ facilmente controllare la tireotossicosi, ma non ha effetto sull' oftalmopatia.

#### Gozzo diffuso non tossico (semplice)

In tal modo si definisce un gozzo che coinvolge l' intera ghiandola diffusamente, senza nodularità e che non necessariamente si associa a ipofunzione o iperfunzione. Questo tipo di gozzo È spesso endemico; infatti un' insufficiente apporto di iodio nella dieta È la causa principale di questa malattia. Il gozzo semplice sporadico o non endemico È molto meno comune della variante endemica e la sua causa non È chiara. Nell' evoluzione del gozzo diffuso non tossico si possono identificare due stadi, quello iperplastico e quello della involuzione colloide. Per motivi non chiari, l' accumulo di colloide non È egualmente



distribuito in tutta la ghiandola, così che alcuni follicoli si distendono notevolmente mentre altri restano piccoli e conservano proiezioni papillari di cellule iperplastiche.

### Gozzo multinodulare

Praticamente tutti i gozzi diffusi diventano col tempo gozzi multinodulari. Questi possono essere non tossici oppure dare una tireotossicosi (gozzo multinodulare tossico), come nella malattia di Plummer. Il gozzo multinodulare È quello che produce il maggiore aumento di volume ghiandolare e quello che più spesso induce il sospetto di una neoplasia. La caratteristica principale del gozzo multinodulare È l' eterogeneità. Gli aspetti più tipici sono: 1) la nodularità, creata dall' alternanza di aree di follicoli iperplastici e di follicoli dilatati ricolmi di colloide; 2) fibrosi cicatriziale irregolare; 3) focolai di emorragia e depositi di emosiderina; 4) depositi calcifici, soprattutto nelle aree cicatriziali e 5) formazione di microcisti. L' importanza clinica del gozzo multinodulare risiede: 1) nella sede della massa; 2) nelle eventuali alterazioni funzionali, in particolare la tireotossicosi; 3) nella diagnosi differenziale con le neoplasie e. I livelli di ormoni tiroidei sono lievemente aumentati, così come la captazione dello iodio radioattivo da parte della ghiandola. La diagnosi differenziale del gozzo multinodulare con un tumore può essere difficile, sia clinicamente che macroscopicamente.

### Tumori

#### Adenomi

Praticamente tutti gli adenomi tiroidei si presentano come noduli solitari. È difficile anche istologicamente differenziare un adenoma da un nodulo iperplastico nell' ambito di un gozzo. Gli adenomi follicolari misurano in media circa 3 cm, anche se alcuni possono essere molto più grandi, fino a 10 cm, oppure più piccoli. Istologicamente l' architettura follicolare può essere più o meno sviluppata, ma È sempre omogenea nell' ambito del nodulo. L' adenoma trabecolare È costituito da trabecole e cordoni di cellule e solo focalmente si nota la formazione di follicoli. La maggior parte degli adenomi sono freddi, cioè non captano lo iodio, ma alcuni, associati con ipertiroidismo, appaiono caldi; sono i noduli freddi che inducono sospetto di malignità nei clinici, poiché la maggior parte dei carcinomi non sono funzionanti ed appaiono appunto freddi.

#### Carcinoma papillare

Questa che È la forma più comune di carcinoma tiroideo, può manifestarsi a qualunque età, ma più spesso insorge tra la terza e la quinta decade, con un rapporto femmine / maschi di 2 - 3 : 1. Il carcinoma papillare ha una marcata tendenza ad invadere i linfatici; per questo motivo spesso, invadendo anche quelli intratiroidei, dà origine a focolai metastatici e simula una neoplasia multifocale. Qualunque sia l' architettura del tumore, il carcinoma papillare si caratterizza per alcuni aspetti citologici che sono considerati diagnostici:

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} Nuclei otticamente vuoti, privi di nucleoli e con cromatina rarefatta (cosiddetti occhi di orfanella Annie).

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} Pieghe della membrana nucleare.

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} Inclusi nucleari eosinofili, che rappresentano inflessioni del citoplasma.

La variante capsulata rappresenta circa il 10 % dei casi. La variante follicolare, pur mostrando una struttura appunto follicolare, È costituita da cellule con le caratteristiche diagnostiche di carcinoma papillare. La variante a cellule alte È caratterizzato da papille costituite da cellule con citoplasma colonnare, intensamente eosinofilo e nuclei con le caratteristiche diagnostiche del carcinoma papillare.

#### Carcinoma follicolare

Questi tumori rappresentano circa il 10 - 20 % di tutti i tumori maligni della tiroide; essi hanno il picco di incidenza tra la quinta e la sesta decade con un rapporto femmine maschi di 3 a 1. Tipicamente il carcinoma follicolare È un tumore capsulato che talora, se ben differenziato, si

distingue con difficoltà da un adenoma. Tuttavia la capsula tumorale appare invasa e, in alcuni casi, evidentemente superata. Istologicamente, i carcinomi follicolari variano nella loro architettura e citologia, ma qualunque tipo di crescita abbiano, non presentano mai le caratteristiche citologiche che abbiamo descritto come diagnostiche del carcinoma papillare.

### Carcinoma anaplastico

Fortunatamente meno del 5 % dei carcinomi tiroidei rientrano in questa categoria; queste lesioni insorgono più spesso in individui anziani, soprattutto nelle aree di gozzo endemico. Tre sono i principali tipi istologici: 1) carcinomi a cellule fusate, 2) carcinomi a cellule giganti e 3) carcinomi a piccole cellule (raramente). Raramente nell' ambito di un carcinoma anaplastico si possono osservare aree di carcinoma papillare o follicolare, il che suggerisce la derivazione da queste forme meglio differenziate. I carcinomi anaplastici tendono a crescere rapidamente ed a metastatizzare diffusamente, risultando fatali in meno di un anno, se non sottoposti a controllo terapeutico.

### Carcinoma midollare

A differenza delle altre forme di carcinoma tiroideo già descritte, il carcinoma midollare (CM) È una forma neuroendocrina di derivazione delle cellule C parafollicolari. Nella tiroide le neoplasie derivate da queste cellule hanno tre caratteristiche principali: 1) la maggior parte secerne calcitonina, che quindi viene a costituire un marcatore biochimico di tali neoplasie; 2) molti di questi tumori hanno uno stroma amiloide distintivo; 3) nel 20 - 25 % dei casi È presente un' associazione con la sindrome MEN IIa o MEN IIb. Nonostante il picco di incidenza sia intorno alla quinta - sesta decade per la forma sporadica, le forme familiari, associate a MEN insorgono in individui più giovani, tra la terza e la quarta decade. Macroscopicamente si possono individuare due differenti tipi: 1) un nodulo solitario oppure 2) piccoli noduli multipli che interessano entrambi i lobi. Spesso si osservano focolai calcifici ed emorragie o necrosi; istologicamente le cellule hanno aspetto fusato o poligonale e si accrescono in nidi organoidi separati da uno stroma fibroso in cui, nel 50 % dei casi, si osservano depositi di amiloide, con la caratteristica bifrangenza alla luce polarizzata. Il carcinoma midollare sporadico si presenta solamente come massa tiroidea con, occasionalmente, segni di compressione tracheale o esofagea quali tosse o disfagia. La aggressività del CM È variabile e la morte È solitamente dovuta a disseminazione metastatica sia linfatica che ematogena al polmone, fegato ed ossa.

## PARATIROIDI

### Iperparatiroidismo primario

L' iperparatiroidismo primario (IPTP) È determinato da lesioni delle paratiroidi responsabili di un' iperproduzione di PTH. L' eccesso di PTH provoca questi tre effetti principali:

- 1) aumento del riassorbimento osseo e mobilizzazione del calcio dalle riserve scheletriche
- 2) aumento del riassorbimento renale di calcio
- 3) aumento della sintesi renale di 1, 25 (OH) vit. D con incremento del riassorbimento gastrointestinale di calcio

La frequenza delle varie lesioni paratiroidi che danno origine all' IPTP È controversa, tuttavia l' opinione generale È la seguente: adenoma (75 - 80 %), iperplasia primaria diffusa o nodulare (10 - 15 %), carcinoma paratiroideo (< 5 %). Nonostante gran parte dei casi abbia una distribuzione sporadica, raramente, come È noto, questa condizione compare nella sindrome familiare MEN I o IIa. Gli adenomi sono quasi sempre solitari ed hanno un peso medio di 0.5 - 5 g, ma possono essere anche più voluminosi. Per ragioni non note la maggior parte degli adenomi insorge nelle paratiroidi inferiori che si trovano spesso in sedi anomale, ectopiche, quali il timo, la tiroide, il pericardio o adese alla parete posteriore dello esofago. La maggior parte risulta istologicamente composta da cellule principali, ma spesso possono contenere focolai di cellule ossifile o con aspetti di transizione. Classicamente nell' iperplasia

primaria tutte e 4 le paratiroidi sono coinvolte nel processo iperplastico, tuttavia spesso accade che una o due ghiandole sembrino più ingrandite delle altre. In meno del 5 % dei casi con IPTP la causa È un carcinoma di una paratiroide. Si ritiene generalmente che una diagnosi di malignità non possa essere posta solo su base citologica, ma che sia necessario evidenziare una marcata invasività locale in presenza di metastasi. Classicamente l' IPTP conclamato si presenta con varie manifestazioni cliniche: renali (nefrolitiasi recidivante - nefrocalcinosi), scheletriche (osteite fibrocistica - demineralizzazione ossea con osteoporosi), gastrointestinali (nausea - vomito - ulcera peptica - pancreatite), nervose (cefalea - letargia - depressione - perdita di memoria), muscolari (debolezza generalizzata), cardiovascolari (ipertensione) e alterazioni cutanee ed oculari.

#### Iperparatiroidismo secondario

Questa condizione insorge più spesso in pazienti con insufficienza renale, ma anche per deficienza di vitamina D o osteomalachia. La malattia renale può contribuire alla ipocalcemia attraverso: 1) la riduzione della sintesi di 1, 25 (OH) vit. D associata ad insufficiente assorbimento intestinale di calcio, 2) un non meglio definito stato di resistenza scheletrica alla azione calcemica della vitamina D e del PTH. Le alterazioni anatomiche dello iperparatiroidismo secondario sono le stesse della forma primaria. In alcuni casi si può avere il passaggio da un' iperplasia secondaria ad un adenoma autonomo, condizione questa conosciuta come iperparatiroidismo terziario.

#### Ipoparatiroidismo

Le cause di una deficienza della funzione paratiroidea sono molteplici:

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	iatrogene: asportazione chirurgica accidentale di tutte le paratiroidi
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	agenesia completa delle paratiroidi: come nella sindrome di Di George
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	malattie autoimmuni: come nella sindrome autoimmune polighiandolare
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	sindromi familiari autosomiche rare e sindromi metaboliche

Le manifestazioni dell' ipoparatiroidismo possono essere notevolmente subdole; quelle più frequenti sono: aumentata eccitabilità neuromuscolare (correlata alla diminuzione della concentrazione ematica del calcio ionico), alterazioni psichiche (che variano da irritabilità a depressione a psicosi franca), alterazioni craniche (come calcificazioni dei gangli della base), calcificazione del cristallino ed anomalie della conduzione cardiaca (allungamento dello intervallo ST)

#### CORTECCIA SURRENALE Ipercorticosurrenalismo

##### Sindrome di Cushing

La sindrome di Cushing È causata da uno stato prolungato di eccesso di cortisolo, quindi si tratta in pratica di ipercortisolismo. Ci sono quattro possibili cause di eccesso di cortisolo: 1) somministrazione prolungata di glucocorticoidi a scopo terapeutico (trapianti d' organo), 2) ipersecrezione ipofisaria di ACTH, 3) produzione ectopica di ACTH o CRH da parte di una neoplasia non ipofisaria e 4) ipersecrezione di cortisolo, ACTH indipendente da adenoma, carcinoma o iperplasia nodulare del surrene. In ogni caso, nella malattia di Cushing si ha una iperplasia bilaterale dei surreni e, spesso, i livelli di ACTH circolante sono aumentati. Lo adenoma, il carcinoma o l' iperplasia primaria delle surrenali sono responsabili del 20 - 25 % dei casi di sindrome di Cushing. Nella sindrome di Cushing ad origine surrenalica i livelli di cortisolo sono marcatamente elevati, pur in presenza di diminuiti livelli di ACTH circolante. Indipendentemente dalla causa di ipercortisolismo, nell' ipofisi gli elevati livelli di cortisolo



inducono alterazioni degenerative nelle cellule corticotrope, denominate degenerazione ialina di Crooke delle cellule basofile. I surreni presentano una delle seguenti alterazioni: 1) iperplasia diffusa, 2) iperplasia nodulare, 3) adenoma o raramente carcinoma, 4) atrofia corticale bilaterale.

### Iperaldosteronismo primario

Iperaldosteronismo primario (IAP) È un termine generico in cui sono comprese alcune rare sindromi caratterizzate dall' ipersecrezione di aldosterone indipendente dalla regolazione del sistema renina - angiotensina. L' IAP È caratterizzata dalla soppressione dell' attività della renina plasmatica, da ipocaliemia, ritenzione di sodio e ipertensione. Le cause sono: 1) un adenoma solitario secernente aldosterone (sindrome di Conn => 65 % dei casi), 2) iperplasia idiopatica bilaterale dei surreni (30 % dei casi), 3) iperaldosteronismo glucocorticoidi - sensibile, 4) carcinoma corticosurrenalico e 5) variante familiare glucocorticoidi - resistente.

### Iperplasia surrenalica congenita; sindromi androgenitali

C' È deficienza dell' enzima 21 idrossilasi:

- sindrome androgenitale con perdita di sali, causa iponatriemia ed ipercaliemia per mancanza totale di idrossilasi => acidosi, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, morte
- sindrome androgenitale semplice senza una perdita di sali: deficienza parziale di idrossilasi, ma essa non basta a ridurre la secrezione di ACTH e testosterone
- virilismo surrenalico non classico: pazienti praticamente asintomatici o che manifestano solo lievi segni di virilizzazione.

### Iposurrenalismo

#### Insufficienza corticosurrenalica acuta primaria

L' insufficienza corticosurrenalica acuta È un problema clinico piuttosto raro che si manifesta in varie condizioni:

- {SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} crisi in paziente con insufficienza surrenalica cronica
- {SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} calo troppo rapido di steroidi in paziente con lunga storia di somministrazione di steroidi
- {SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} completa distruzione dei surreni in neonati con parti difficili, intervento chirurgico che causi infarto emorragico surrenale e batteriemia con emorragia surrenalica (sindrome WF)

#### Sindrome di Waterhouse Friderichsen

Questa terribile e fortunatamente rara sindrome È caratterizzata da:

- Infezione diffusa setticemica (meningococchi, gonococchi, pneumococchi e stafilococchi)
- Ipotensione rapidamente ingravescente fino allo shock
- Coagulazione intravasale disseminata con porpora cutanea disseminata
- Insufficienza corticosurrenalica acuta associata a emorragia massiva corticosurrenalica

Qualunque sia la causa, il risultato È che i surreni si trasformano praticamente in sacchetti di sangue coagulato con completa distruzione della loro normale architettura.

#### Insufficienza corticosurrenalica cronica (malattia di Addison)

La malattia di Addison È una rara condizione causata da un processo distruttivo cronico della corteccia surrenalica. La surrenalite autoimmune da sola È responsabile di oltre il 70 % dei casi di malattia di Addison. Nella metà dei casi il surrene È l' unico organo colpito dal processo autoimmune, ma nei casi rimanenti concomitano affezioni analoghe in altri organi. La surrenalite tubercolare era un tempo la causa più comune di malattia di Addison, mentre ora non lo È più (10 - 15 % dei casi). Nell' interessamento tubercolare viene colpita anche la

midollare, per cui si ha deficienza non solo di glucocorticoidi, ma anche di catecolamine. La localizzazione metastatica È una causa piuttosto rara di insufficienza surrenalica, poichÈ la sostituzione neoplastica, anche se massiva, solitamente risparmia tessuto corticale sufficiente a mantenere un' adeguata produzione ormonale. Le manifestazioni cliniche principali sono affaticabilità, debolezza, anoressia, nausea e vomito, perdita di peso, ipotensione ed iperpigmentazione cutanea, soprattutto nelle sedi esposte al sole ed alla pressione come collo, gomiti, ginocchia e nocche.

#### Insufficienza corticosurrenalica secondaria

Un qualsiasi disordine dell' ipotalamo o dell' ipofisi, come una metastasi, un' infezione, un infarto o danni da radioterapia, che causi una diminuzione del rilascio di ACTH, puÓ condurre allo sviluppo di un iposurrenalismo molto simile alla malattia di Addison. Tuttavia, se l' iposurrenalismo È secondario, manca l' iperpigmentazione cutanea, poichÈ i livelli di melanotropo restano bassi. La sintesi di cortisolo ed androgeni È bassa ,ma quella di aldosterone È nella norma.

#### Neoplasie corticali non funzionanti

Gli adenomi non funzionanti sono masse capsulate < 2,5 cm a volte con calcificazioni, emorragie ed aree di degenerazione cistica. I carcinomi corticali non presentano steroidogenesi e possono superare i 20 cm di diametro con aree emorragiche e necrotiche. Essi hanno tendenza ad invadere vena surrenale, cava e vasi linfatici dando metastasi ai linfonodi regionali ed ai polmoni.

### MIDOLLARE SURRENALE

#### Feocromocitoma

A dispetto della sua rarità, questa neoplasia riveste grande interesse poichÈ si associa ad una ipertensione catecolamine - indotta, che regredisce dopo l' asportazione del tumore. Circa lo 85 % dei feocromocitomi insorge nella midollare del surrene, i rimanenti nei paragangli extrasurrenali, soprattutto in quelli sotto il diaframma. L' aspetto istologico del feocromocitoma È abbastanza variabile: le cellule neoplastiche riproducono l' aspetto di quelle midollari, con ampio citoplasma infarcito di granuli secretori meglio visibili con i fissativi contenenti bicromato o in microscopia elettronica. L' unico criterio assoluto di malignità sono le metastasi; infatti l' aspetto istologico dei feocromocitomi benigni e maligni puÓ essere identico. L' aspetto clinico dominante nei pazienti con feocromocitoma È la ipertensione. Le complicazioni cardiache sono attribuibili, almeno in parte a quella che viene definita cardiomiopatia da catecolamine o malattia del muscolo cardiaco da catecolamine.

#### Tumori dei paragangli extrasurrenali

A dispetto della rarità e delle piccole dimensioni, i paragangli hanno una notevole importanza clinica, poichÈ dal 10 al 40 % di essi si comportano come tumori maligni, recidivano e, nel 10 % dei casi, metastatizzano e uccidono. Istologicamente sono costituiti da cellule endocrine ben differenziate, con contorni cellulari mal definiti che creano la impressione di un sincizio. Le cellule neoplastiche sono caratteristicamente aggregate in piccoli nidi o cordoni separati da uno stroma delicato e riccamente vascolarizzato.

### TIMO

#### Iperplasia timica

La diagnosi di iperplasia timica dovrebbe essere riservata alla condizione in cui si osservano follicoli linfoidi all' interno dell' organo (cosiddetta iperplasia follicolare del timo). Nonostante l' iperplasia follicolare si possa osservare in varie condizioni immunologiche o infiammatorie croniche, essa costituisce il reperto caratteristico della miastenia gravis, in cui È presente nel

65 - 75 % dei casi. Lesioni timiche simili si osservano nella malattia di Graves, nel LES, nella sclerosi sistemica, nell' artrite reumatoide ed in altre malattie autoimmuni.

### Timomi

Varie neoplasie possono insorgere nel timo (tumori a cellule germinali, linfomi, malattia di Hodgkin, carcinoidi ed altri), ma il termine timoma deve essere riservato ai tumori derivanti dalle cellule epiteliali del timo. I timomi possono essere suddivisi come segue:

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} timomi benigni: citologicamente e clinicamente benigni

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} timomi maligni di tipo I: citologicamente benigni, ma biologicamente aggressivi e capaci di invasione locale e raramente di diffusione metastatica

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} timomi maligni di tipo II: detti anche carcinomi timici, citologicamente maligni con tutte le caratteristiche morfologiche e cliniche di un carcinoma

La chiave diagnostica di malignità È la franca invasività, con superamento della capsula ed estensione agli organi vicini.

### NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} MEN I: (sindrome di Wermer) causa adenomi dell' ipofisi, iperplasia (+++) o adenomi (+) delle paratiroidi, iperplasia (+), adenomi (++) o carcinomi (++) delle isole pancreatiche, iperplasia corticale surrenale ed iperplasia delle cellule C tiroidee

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} MEN IIa: (sindrome di Sipple) causa iperplasia (+) o adenomi delle paratiroidi, feocromocitoma e carcinoma midollare della tiroide

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} MEN IIb o III: causa iperplasia delle paratiroidi, feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide e, come alterazioni non endocrine, ganglioneuromi mucocutanee ed abito marfanoide

### VASI SANGUIGNI

#### Aterosclerosi

Causa infarto miocardico, cerebrale, aneurisma aortico, gangrena, arti inferiori, manifestazioni ischemiche del territorio delle arterie mesenteriche, morte cardiaca improvvisa, cardiopatia ischemica cronica ed encefalopatia ipossica. La lesione principale (ateroma o placca fibrolipidica) È costituita da una placca localizzata e rilevata, situata nella intima e dotata di un centro lipidico (soprattutto colesterolo ed esteri del colesterolo) e di un cappuccio fibroso che la riveste. Mentre a livello delle piccole arterie gli ateromi hanno un effetto occlusivo e compromettono il flusso ematico negli organi distali causando lesioni ischemiche, nelle arterie di grandi dimensioni distruggono le pareti arteriose indebolendole e provocando la formazione di aneurismi o rottura della parete e favorendo la formazione di trombi. Inoltre gli ateromi più estesi sono costituiti da materiale friabile da cui spesso si staccano emboli che entrano in circolo (atero - emboli); tali formazioni si riscontrano più frequentemente nei reni. I fattori di rischio sono la predisposizione familiare, ma anche la dieta, lo stile di vita e le abitudini personali; importanti nella patogenesi e nella progressione dell' aterosclerosi sono in larga misura potenzialmente reversibili. I più significativi fattori di rischio sono 4: iperlipidemia, ipertensione, fumo di sigaretta e diabete. L' associazione più significativa È quella con elevati livelli sierici di lipoproteine a bassa densità (LDL). La elevata assunzione di colesterolo e di acidi grassi saturi, come quelli presenti nel rosso d' uovo, nel grasso animale e nel burro, con la dieta determina un aumento dei livelli ematici di colesterolo. Le placche aterosclerotiche sono costituite da 3 componenti principali: (1) gli elementi cellulari, comprendenti le cellule muscolari lisce, i macrofagi ed altri leucociti, (2) il tessuto connettivo della matrice extracellulare, formato da collagene, fibre elastiche e proteoglicani, (3) depositi

lipidici intra ed extracellulari. Le proporzioni relative delle 3 componenti variano nelle differenti placche dando luogo ad un ampio spettro di lesioni. In ogni caso, indipendentemente dal destino della stria lipidica, la prevalenza di queste lesioni nell' aorta e nelle coronarie fin dall' età infantile È confermato dal dato che l' aterosclerosi si sviluppa in epoche precoci della vita. L' ipotesi della reazione al danno individua l' inizio della formazione delle lesioni aterosclerotiche nella risposta vasale ad alcuni tipi di danno dell' endotelio arterioso. Bisogna sottolineare comunque che le lesioni precoci si sviluppano a livello dell' endotelio morfologicamente non danneggiato. Nelle iperlipoproteinemie ed in corso di aterosclerosi accelerata È possibile riscontrare anche anomalie genetiche delle apoproteine. L' evento iniziale che porta allo sviluppo della placca ateromasica potrebbe anche essere costituito dalla proliferazione delle cellule CML. Gli orientamenti attuali considerano l' aterosclerosi come una risposta infiammatoria cronica della parete vasale ed una serie di eventi promotori che si verificano precocemente nella vita. Meccanismi patogenetici multipli contribuiscono alla formazione ed alla progressione della placca: alterazioni funzionali dell' endotelio, adesione ed infiltrazione dei monociti - macrofagi, proliferazione delle CML, deposizione di matrice extracellulare, accumulo di lipidi e trombosì. La malattia aterosclerotica sintomatica riguarda più frequentemente le arterie che irrorano il cuore l' encefalo, i reni, le estremità inferiori e l' intestino tenue.

## Vasculiti

### Arterite a cellule giganti (temporale)

L' arterite a cellule giganti rappresenta la forma di vasculite più frequente ed È caratterizzata da infiammazione granulomatosa, localizzata, delle arterie di qualunque dimensione. La sede preferenziale È costituita dai vasi cranici, soprattutto le arterie temporali degli anziani (È rara prima dei 50 anni), le arterie vertebrali ed oftalmiche. Le alterazioni istologiche delle arterie sono piuttosto variabili e si dividono in tre tipi: 1) lesioni granulomatose, ricche in cellule giganti, che nell' arterite temporale sono spesso associate a frammentazione della membrana elastica interna; 2) infiltrazione aspecifica di leucociti nella parete arteriosa (linfociti ed eosinofili) e 3) fibrosi intinale, di solito con una membrana elastica interna intatta.

### Arterite di Takayasu

Sindrome clinica caratterizzata da disturbi oculari, marcato indebolimento dei polsi delle estremità superiori (malattia senza polso) ed ispessimento fibroso dell' arco aortico, associato a stenosi o virtuale obliterazione degli osti dei grossi vasi che originano dall' arco stesso. Le alterazioni macroscopiche principali sono costituite da un irregolare ispessimento della parete vasale e da un raggrinzimento dell' intima.

### Gruppo della poliarterite nodosa

Questo gruppo È caratterizzato da processi vasculitici a carattere sistemico e comprende la vasculite di tipo classico, detta anche forma macroscopica di PAN ed altre varianti. I bersagli principali della PAN sono rappresentati dalle arterie viscerali più importanti, come l' arteria renale, le coronarie, l' arteria epatica e la mesenterica. Macroscopicamente, le singole lesioni interessano segmenti ben definiti dei vasi, con una predilezione per i punti di ramificazione e di biforcazione.

### Malattia di Kawasaki (sindrome mucoso - cutanea linfonodale)

La malattia di Kawasaki È un' arterite che coinvolge le arterie di piccole, medie e grandi dimensioni (spesso le arterie coronarie), È associata alla sindrome mucoso - cutanea linfonodale e, di solito colpisce i lattanti ed i bambini. La malattia si manifesta, nella fase acuta, con febbre, eritemi ed erosioni congiuntivali e della mucosa orale, edema delle mani e dei piedi, eritema del palmo delle mani e della pianta dei piedi, rash cutanei associati a desquamazione ed aumento del volume dei linfonodi cervicali.

### **Poliangioiti microscopiche**

Questo tipo di vasculite necrotizzante colpisce generalmente vasi più piccoli di quelli coinvolti dalla PAN (arteriole, capillari e venule). Nel singolo paziente, inoltre tutte le lesioni tendono ad essere nello stesso stadio evolutivo.

### **Granulomatosi di Wegener**

È caratterizzata da granulomi acuti necrotizzati (naso, seni paranasali, polmone), da vasculite necrotizzante focale e da malattie renali (glomerulonefriti necrotizzanti focali o diffuse).

### **Tromboangioite obliterante (malattia di Buerger)**

La presenza di piccoli micro - ascessi all' interno del trombo rappresenta un elemento chiaramente distinto dalle semplici trombosi delle aterosclerosi.

### **Aneurismi**

Le due cause principali responsabili degli aneurismi aortici veri sono la aterosclerosi e la necrosi cistica della tonaca media. I tipi di aneurismi sono sacculare, fusiforme, micotico. Gli aneurismi aterosclerotici si formano di solito nell' aorta addominale, più frequentemente nel tratto compreso tra le arterie renali e la biforcazione iliaca. La dissezione aortica È una condizione patologica estremamente grave, determinata dallo slaminamento da parte del sangue delle strutture lamellari della tonaca media dell' aorta con formazione di un canale pieno di sangue nello spessore della parete arteriosa. Questo secondo lume va spesso incontro a rottura causando emorragie massive. La dissezione aortica si differenzia dagli aneurismi luetici ed aterosclerotici per il fatto che non si associa ad un grado marcato di dilatazione della aorta.

### **Tumori**

#### **Emangioma**

Gli emangiomi sono neoplasie estremamente frequenti, soprattutto nella prima e nella seconda infanzia, e rappresentano il 7 % di tutti i tumori benigni.

1) emangioma capillare: È formato da vasi sanguigni che somigliano a capillari con lume ristretto e parete sottile, rivestiti da un endotelio relativamente piatto. Le sedi usuali sono rappresentate dalla cute, dal tessuto sottocutaneo e dalle mucose della cavità orale e delle labbra, ma possono anche manifestarsi nei visceri come il fegato, la milza ed i reni

2) emangioma cavernoso: si distingue per la presenza di ampi canali vascolari cavernosi; È tipico dell' infanzia e predilige la cute della testa e del collo e le superfici mucose, ma si manifestano anche in sedi viscerali, soprattutto nel fegato, milza, pancreas e, occasionalmente nell' encefalo. Nella rara malattia sistemica di Lindau - von Hippel si riscontrano emangiomi cavernosi localizzati nel cervelletto, nel tronco dell' encefalo o a livello del fondo oculare, insieme a lesioni angiomatose simili o a neoplasie cistiche nel pancreas e nel fegato o ad altri tumori viscerali.

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h} granuloma piogenico: sebbene la natura neoplastica di questa lesione non sia accertata, essa viene attualmente classificata come una forma polipoide di emangioma capillare. Queste neoformazioni si presentano come noduli esofitici di colore rossastro, sono localizzate sulla cute e sulla mucosa orale, spesso gengivale, e sono frequentemente ulcerati. Un terzo delle lesioni si sviluppa dopo un trauma e si accresce rapidamente fino a raggiungere, nel giro di poche settimane, dimensioni massime di 1 o 2 cm.

#### **Tumore glomico (glomangioma)**

Il glomangioma È un tumore benigno intensamente doloroso che origina dalle cellule muscolari lisce, modificate, di un corpo glomico, un recettore neuromioarterioso sensibile alle variazioni di temperatura, che ha il compito di regolare il flusso ematico arteriolare. I corpi glomici hanno distribuzione fissa nella cute, ma si riscontrano più facilmente nelle parti distali della dita, soprattutto nel tratto ungueale.



## Ectasie vascolari

### Nevus flammeus

Si localizza più frequentemente a livello del capo e del collo, ha colore variabile da un rosa pallido a un rosso porpora e sono comunemente piani. Una forma particolare di nevo flammeo, la cosiddetta voglia di vino porto, può accrescersi di pari passo con il bambino, determinando un ispessimento della superficie cutanea e diventando sgradevole alla vista.

### Telangectasia aracniforme

La telangectasia aracniforme È costituita da una rete delicata e focale di piccole arterie ed arteriole sottocutanee, che si dispongono a raggiera intorno ad un asse centrale. Le lesioni si localizzano nelle parti superiori del corpo, soprattutto a livello del collo e del torace e sono particolarmente frequenti nelle donne in gravidanza o in pazienti con malattie epatiche, come la cirrosi.

### Telangectasia emorragica ereditaria (malattia di Osler - Weber - Rendu)

La malattia di Osler - Weber - Rendu È caratterizzata da telangectasie aneurismatiche, piccole e multiple, della cute e delle mucose. Le lesioni, di dimensioni inferiori a 5 mm hanno un'ampia distribuzione; si repertano infatti al di sotto delle superfici cutanee o mucose (cavità orale, labbra, apparato digerente, respiratorio urinario) e nel fegato, nello encefalo e nella milza. Molto comuni sono le epistassi e le emorragie intestinali, urinarie e respiratorie.

### Angiomatosi bacillare

L'angiomatosi capillare È una malattia infettiva, potenzialmente letale, che induce la proliferazione non neoplastica di piccoli vasi sanguigni della cute, dei linfonodi e degli organi viscerali, nei pazienti con AIDS e con altre condizioni patologiche di immunodepressione. Macroscopicamente, l'angiomatosi cutanea bacillare È caratterizzata da papule e noduli di colore rosso, singoli o multipli, o da masse sottocutanee rotondeggianti. Contengono numerosi neutrofili, polvere nucleare e materiale granulare di colore purpureo che testimoniano la natura batterica.

### Emangioendotelioma

L'emangioendotelioma rappresenta una neoplasia di grado intermedio fra l'emangioma ben differenziato e l'angiosarcoma francamente anaplastico ed intensamente cellulato. Lo si riscontra più frequentemente a livello cutaneo, ma l'aspetto predominante può essere costituito da ampie aree e nidi di cellule fusate, con un certo grado di pleomorfismo ed occasionali figure mitotiche. L'emangiotelioma epitelioido È l'unica neoplasia vascolare che insorge a livello delle vene di medio e grosso calibro dei tessuti molli dell'adulto.

### Angiosarcoma (emangiosarcoma)

L'angiosarcoma epatico sembra correlato con cancerogeni chimici ben precisi come lo arsenico (esposizione ai pesticidi arseniosi), il Thorotrast (un mezzo di contrasto radioattivo molto usato in passato in radiologia) ed il cloruro di polivinile (PVC) (largamente usato nella fabbricazione di sostanze plastiche). Microscopicamente in questi tumori sono presenti tutti i possibili gradi di differenziazione: da neoplasie in gran parte vascolari, con cellule rigonfie ed anaplastiche, ma ancora riconoscibili come endoteliali, a tumori del tutto indifferenziati, spiccatamente atipici, che non formano strutture vasali ben definite.

### Emangiopericitoma

Si tratta di una rara neoplasia che può insorgere in qualsiasi parte del corpo, ma che È più comune a livello delle estremità inferiori o del retroperitoneo. La maggior parte degli emangiopericitomi sono di piccole dimensioni, pur potendo raggiungere, raramente, il diametro di 8 cm. Sono costituiti da numerose formazioni capillari, circondate e racchiuse da nidi e masse di cellule fusiformi, che talora assumono forma ovoidale o anche rotondeggianti.

## Sarcoma di Kaposi

Il sarcoma di Kaposi, a lungo considerato una neoplasia strana, con un' epidemiologia particolare ed una istogenesi incerta, È venuto recentemente alla ribalta per la sua elevata frequenza nei pazienti affetti da AIDS.

- 1) forma classica o Europea: forma endemica in uomini di età avanzata, provenienti dall' Europa orientale o dall' area mediterranea. Si manifesta clinicamente sotto forma di placche o noduli cutanei multipli, di colore rossastro, localizzati dapprima agli arti inferiori. In seguito le lesioni aumentano lentamente di volume e di numero e diffondono in sedi più prossimali.
- 2) sarcoma di Kaposi Africano: molto simile clinicamente a quello Europeo, ma insorge nei bambini e nei giovani adulti delle regioni equatoriali dell' Africa.
- 3) sarcoma di Kaposi associato a trapianto: si manifesta nei pazienti sottoposti a trapianto di organo in trattamento con elevate dosi di farmaci immunosoppressivi. Le lesioni possono essere limitate alla cute o avere distribuzione diffusa, ma, spesso, regrediscono con la sospensione della terapia immunosoppressiva.
- 4) sarcoma di Kaposi associato all' AIDS: si osserva in un terzo circa di tali pazienti ed È più frequente nei maschi omosessuali rispetto agli altri gruppi a rischio. Le lesioni cutanee non prediligono una sede particolare, ma tendono a disseminarsi in modo molto ampio, fin dalle prime fasi della malattia.

## Linfangioma

### Linfangioma semplice (capillare)

Queste neoplasie risultano formate da piccoli canali linfatici e si localizzano nel tessuto sottocutaneo di testa e collo, oltre che della regione ascellare. Raramente si riscontrano nel tronco, negli organi interni o nel tessuto connettivo delle cavità addominale o toracica. Istologicamente sono rivestiti da endotelio e possono essere differenziati dai capillari sanguigni solo per l' assenza di cellule ematiche.

### Linfangioma cavernoso (igroma cistico)

È un tumore linfatico benigno, costituito da spazi linfatici cavernosi e, pertanto, È analogo all' emangioma cavernoso. Si manifesta sempre nei bambini localizzandosi a livello del collo e delle regioni ascellari e, solo occasionalmente, nel retroperitoneo.

### Linfangiosarcoma (angiosarcoma associato a linfedema)

Il linfangiosarcoma È un tumore raro che insorge in genere dopo prolungate ostruzioni linfatiche, con conseguente linfedema. Nel maggior numero di casi si sviluppa a livello delle braccia edematose di pazienti trattati con mastectomia radicale, per carcinoma alla mammella. Nel braccio sede di edema si puÒ verificare un rigonfiamento acuto con successiva comparsa di noduli sottocutanei, emorragie ed ulcerazioni cutanee.

## CUORE

### Cardiopatía ischemica

Il termine generico di cardiopatía ischemica (CI) si riferisce ad uno spettro di condizioni patologiche conseguenti ad ischemia, condizione di squilibrio tra il fabbisogno di sangue ossigenato del miocardio e la reale possibilità di apporto ematico, mediante la circolazione coronarica. In oltre il 90 % dei casi, la causa risiede nella riduzione del flusso ematico coronarico, anche se talora il cuore puÒ risentire di una ridotta perfusione quando le richieste metaboliche superano le possibilità di apporto di sangue. In base alla rapidità di sviluppo ed alla verità delle stenosi coronariche si possono distinguere quattro sindromi ischemiche:

- 1) angina pectoris: nelle sue tre forme (stabile, variante, instabile)
- 2) infarto miocardico: con danno miocardico effettivo e permanente
- 3) cardiopatía ischemica cronica: con ICC
- 4) morte improvvisa cardiaca

Le varie sindromi della CI non rappresentano altro che le manifestazioni tardive della aterosclerosi, il cui inizio risale, probabilmente, alla fanciullezza. Nella maggior parte dei casi le varie sindromi ischemiche sono dovute ad una perfusione coronarica insufficiente rispetto al fabbisogno: si instaura una complessa interazione dinamica fra le stenosi aterosclerotiche stabili delle coronarie epicardiche, la trombosi intraluminale, che si sovrappone ad una placca ateromatosa rotta o fissurata, l' aggregazione piastrinica ed il vasospasmo coronarico. Non vi È una stretta correlazione tra l' estensione e la severità delle alterazioni anatomiche croniche, gli effetti emodinamici e l' inizio e la prognosi della CI o delle altre complicanze dell' aterosclerosi. Inoltre la dinamicità dell' evoluzione morfologica delle placche coronariche gioca un ruolo importante nella storia naturale della malattia. Il fattore scatenante l' ischemia miocardica acuta È spesso rappresentato dalla rottura di placche aterosclerotiche, già parzialmente stenosanti, con conseguente emorragia, fissurazione o ulcerazione. Nella maggior parte dei pazienti, questo tipo di danno vascolare È determinante nello sviluppo delle sindrome coronariche acute: l' angina instabile, l' infarto miocardico acuto e la morte improvvisa. E' per questo motivo che, in molti pazienti, gli episodi ischemici acuti intervengono non a causa di stenosi severe, ma per la rottura improvvisa di una placca solo moderatamente stenosante (di solito dal 50 % al 75 %), ricca di lipidi ed incapace di indurre angina stabile, prima della rottura. A tale situazione segue spesso trombosi murale ed intramurale. Quindi le sindromi coronariche acute (angina instabile, IMA e morte improvvisa) hanno in comune le basi fisiopatologiche, rappresentate dalla rottura della placca aterosclerotica coronarica, come elemento patologico caratteristico e dalla sovrapposizione del trombo fibrino - piastrinico. L' angina tipica si manifesta, di solito, per l' incapacità delle arterie coronarie marcatamente stenotiche di soddisfare alle aumentate richieste di ossigeno da parte del miocardio. Nell' angina instabile una fissurazione relativamente piccola o la rottura della placca aterosclerotica possono determinare una improvvisa modificazione strutturale della stessa, con aggregazione piastrinica, trombosi murale e, frequentemente, vasocostrizione, cui consegue riduzione transitoria del flusso ematico. In alcuni casi, tromboembolie causano la formazione di microinfarti distali secondari. Nell' infarto del miocardio, la rottura della placca puÓ portare all' occlusione trombotica. Una lesione coronarica in rapida evoluzione È spesso alla base dei casi di morte improvvisa cardiaca: in questi casi, la rottura della placca, con trombosi parziale e probabile embolizzazione, determina ischemia miocardica regionale ed aritmie ventricolari fatali.

### Angina pectoris

L' angina pectoris È una sindrome clinica, appartenente allo spettro della CI, caratterizzata da attacchi parossistici di dolore toracico, a sede generalmente retrosternale o precordiale (descritto in vario modo come costringente, oppressivo, soffocante o simile ad una pugnalata), causati da un' ischemia miocardica transitoria (da 15 secondi a 15 minuti), insufficiente a causare infarto. La patogenesi dell' angina tipica sembra legata all' aterosclerosi coronarica cronica stenosante, responsabile della riduzione della perfusione ad un livello critico: in tale condizione il cuore È vulnerabile da ulteriori episodi ischemici, qualora si verifichi un aumento delle richieste metaboliche, come puÓ accadere in corso di attività fisica, di eccitamento emotivo o di qualsiasi altra causa di sovraccarico lavorativo cardiaco. Con il termine di angina variante di Prinzmetal si intende una forma di angina che insorge a riposo ed È causata da un vasospasmo coronarico. L' angina instabile o ingravescente È considerata un' angina preinfartuale e dà insufficienza coronarica acuta. Nella maggior parte dei pazienti l' angina instabile È indotta dalla fissurazione, ulcerazione o rottura di una placca aterosclerotica con sovrapposizione di una trombosi parietale (murale) e possibile embolizzazione o vasospasmo (o entrambi).

### Infarto miocardico

Esistono due tipi di infarto miocardico, differenti per morfologia e significato clinico: lo infarto transmurale e quello subendocardico. L' infarto miocardico puÓ verificarsi a qualsiasi età, anche se la frequenza cresce progressivamente con l' età. Durante la vita riproduttiva le

donne sono protette nei confronti dell' infarto miocardico, se non si associano alcune condizioni predisponenti all' aterosclerosi. Circa il 90 % degli infarti miocardici acuti transmurali sono causati da una trombosi occlusiva intracoronarica che si sovrappone ad una placca aterosclerotica stenosante, fissurata o ulcerata. Fino a prova contraria, numerosi fattori, che interagiscono reciprocamente in modo dinamico, concorrono alla realizzazione di ogni infarto miocardico acuto transmurale: l' aterosclerosi coronarica severa, le modificazioni acute della placca ateromatosa (fissurazione, ulcerazione), la trombosi acuta sovrimposta, l' attivazione piastrinica e il vasospasmo. L' occlusione di una coronaria principale determina ischemia nella intera regione anatomica irrorata dall' arteria (la cosiddetta area a rischio), soprattutto a livello subendocardico. Mentre un danno funzionale È già marcatamente evidente 1 minuto dopo l' instaurarsi dell' ischemia, la necrosi miocardica coagulativa interviene solo dopo 20 - 40 minuti di ischemia severa: ciò significa che nel miocita la funzionalità È più vulnerabile della vitalità. La terapia trombolitica riesce, comunque, nel migliore dei casi, a rimuovere il trombo che ha occluso l' arteria coronaria; piccole alterazioni si determinano nella placca aterosclerotica sottostante che ha dato inizio alla formazione del trombo. La riperfusione consente, quindi, di salvare le cellule danneggiate in maniera reversibile, ma può anche modificare l' aspetto delle cellule già colpite irreversibilmente, al momento del ristabilimento del flusso. Le anomalie funzionali del ventricolo sinistro indotte dall' infarto sono in rapporto con le dimensioni dell' area lesa. La tendenza a sviluppare complicanze specifiche e la prognosi dell' infarto dipendono principalmente dall' area lesa, dalla sede e dall' estensione transmurale (cioè dallo spessore della frazione di parete miocardica danneggiata: subendocardica o transmurale).

#### Cardiopatía ischemica cronica

Un reperto frequente nella CIC È costituito dalla presenza di aderenze fra i foglietti pericardici che rappresentano gli esiti cicatriziali di pericarditi associate ai pregressi infarti miocardici.

Gli aspetti istologici principali sono rappresentati da:

- 1) atrofia miocardica diffusa e vacuolizzazione subendocardica
- 2) estesa fibrosi interstiziale di tipo sostitutivo ed a distribuzione irregolare
- 3) cicatrici ampie, esiti di pregressi infarti miocardici acuti

#### Morte cardiaca improvvisa

La morte cardiaca improvvisa (MCI) viene definita come un decesso inaspettato per cause cardiache, che si verifichi entro un' ora dalla comparsa dei sintomi o, anche, in assenza di questi. La causa terminale che porta al decesso È quasi sempre un' aritmia letale (asistolia, fibrillazione ventricolare). La MCI ha una genesi multifattoriale ed implica in molti casi una ischemia miocardica, dovuta generalmente a modificazioni acute delle arterie coronariche, insorte su lesioni aterosclerotiche avanzate e complicate da fattori favorevoli l' insorgenza di una aritmia severa in un miocardio gravemente ischemico.

#### Cardiopatía ipertensiva (Cip)

##### Cardiopatía ipertensiva sistemica (sinistra)

I criteri minimi per la diagnosi di Cip sistemica sono i seguenti:

- 1) ipertrofia ventricolare sinistra (generalmente concentrica), in assenza di altra patologia cardiovascolare che ragionevolmente possa causarla
- 2) storia di ipertensione

##### Cardiopatía ipertensiva polmonare (destra) (cuore polmonare)

La dilatazione del ventricolo destro e l' aumento di spessore delle sue pareti, dovute a patologie ventricolari sinistre e a malattie cardiache congenite, non rientrano nella definizione di cuore polmonare. Per cuore polmonare acuto si intende la dilatazione del ventricolo destro che fa seguito ad embolia polmonare massiva. Il cuore polmonare cronico indica l' ipertrofia ventricolare destra (e la successiva dilatazione), secondaria a sovraccarico pressorio

prolungato, per ostruzione delle arterie ed arteriole polmonari o per compressione o obliterazione dei capillari (ad esempio nell' enfisema).

### Valvulopatie

La stenosi implica l' incapacità della valvola ad aprirsi completamente, con conseguente ostacolo al flusso sanguigno. L' insufficienza o reflusso comporta, invece, l' incompleta chiusura della valvola, con flusso ematico retrogrado. L' insufficienza valvolare pu' essere determinata sia da malattie intrinseche delle cuspidi sia, in assenza di queste, da alterazioni delle strutture di sostegno (aorta, anello mitralico, corde tendinee, muscoli papillari, parete ventricolare libera). Nelle forme acute, si pu' manifestare per rottura delle corde tendinee, nelle croniche con lembi valvolari cicatrizzati e retratti. La stenosi valvolare È invece quasi sempre dovuta ad anomalie primitive delle cuspidi e si tratta sempre virtualmente di un processo cronico.

### Febbre reumatica e cardiopatia reumatica

La febbre reumatica (FR) È caratterizzata da febbre, artralgia e da un insieme di condizioni, i cosiddetti criteri maggiori, che comprendono:

- 1) poliartrite a carattere migrante a carico delle grosse articolazioni
- 2) cardite
- 3) noduli sottocutanei
- 4) eritema marginato cutaneo
- 5) corea di Sydenham, disordine neurologico che si manifesta con movimenti rapidi ed involontari

La cardiopatia reumatica (CR) È caratterizzata principalmente da alterazioni fibrose valvolari deformanti (in genere stenosi mitralica), che condizionano un' insufficienza valvolare permanente ed una grave e talora letale insufficienza cardiaca che si sviluppa dopo decenni. La FR È una malattia a patogenesi immunologica postinfettiva dovuta a:

- 1) una intensificata reattività immunologica contro antigeni streptococcici, che evocano la formazione di anticorpi, in grado di cross - reagire contro antigeni tissutali umani
- 2) alcune forme di reazione autoimmune, scatenate dalla infezione streptococcica

La lesione presenta un infiltrato infiammatorio variegato, disposto intorno ad un focolaio di necrosi fibrinoide e rappresenta il corpo di Aschoff in fase di pieno sviluppo, patognomonico della FR. Nello stadio cronico della malattia, la valvola mitrale È praticamente sempre deformata, ma l' interessamento di un' altra valvola, come ad esempio quella aortica, pu' divenire il dato clinico preminente. Le alterazioni anatomiche fondamentali della valvola mitrale (o della tricuspide) sono costituite dall' ispessimento dei lembi, dalla fusione delle commissure e dall' accorciamento, ispessimento e fusione delle corde tendinee. Dopo la prima manifestazione, la vulnerabilità dell' organismo alla riattivazione della malattia È aumentata e si verificano infezioni faringee ricorrenti, con sintomatologia clinica analoga.

### Endocardite trombotica batterica

L' endocardite trombotica batterica (ETA) È spesso associata a trombosi venosa o ad embolie polmonari, dato che fa ipotizzare uno stato di ipercoagulabilità, con attivazione sistemica della coagulazione. Questa condizione pu' essere correlata ad altre malattie come una neoplasia ed in particolare gli adenocarcinomi del pancreas, del tratto gastroenterico e delle ovaie.

### Malattia cardiaca da carcinoide

La sindrome da carcinoide È caratterizzata in quasi tutti i pazienti da episodi di arrossamento cutaneo improvviso, crampi, nausea, vomito e diarrea; in un terzo circa dei casi da attacchi di broncocostrizione che ricordano l' asma; nella metà dei soggetti, da lesioni cardiache.



## Malattie del miocardio

### Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) È caratterizzata dalla graduale comparsa di insufficienza cardiaca, associata ad ipertrofia e dilatazione delle quattro camere cardiache, per cause sconosciute.

## ESOFAGO

### Acalasia

L' acalasia (mancato rilasciamento con conseguente dilatazione dell' esofago) È caratterizzata, sotto il profilo clinico da disfagia progressiva e rigurgiti. Nella maggior parte dei casi la acalasia si manifesta come un disordine primitivo ad eziologia sconosciuta. Classicamente nelle forme sporadiche di acalasia vi È una progressiva dilatazione dello esofago al di sopra dello sfintere inferiore. La parete dell' esofago puÓ avere uno spessore normale o talvolta superiore alla norma per ipertrofia della muscolare oppure puÓ essere marcatamente assottigliata a causa della dilatazione. I gangli mioenterici sono in genere assenti lungo il corpo dell' esofago, ma possono essere, o no, ridotti di numero nella regione dello sfintere inferiore. Il rivestimento epiteliale dell' esofago in genere non È colpito, ma talora si possono osservare, al di sopra dello sfintere inferiore, lesioni ulcero - flogistiche con ispessimento fibroso.

### Diverticoli

Protrusioni diverticolari sacciformi possono svilupparsi sia nell' esofago prossimale, sia in quello distale. La disfunzione motoria È implicita nella genesi di quelle prossimali. La relativamente debole area dei muscoli costrittori faringei nell' esofago prossimale È la sede del diverticolo faringeo di Zenker. Questo viene classificato come diverticolo da pulsione, sebbene il ruolo dell' aumentata pressione intraluminale non sia stato definito. I diverticoli esofagei piú distali possono svilupparsi a partire da una reazione mediastinica fibrosa e sono denominati diverticoli da trazione.

### Esofagiti e malattie da reflusso gastro - esofageo

Le infiammazioni dell' esofago (esofagiti) possono comparire in diverse circostanze, le piú comuni delle quali sono:

- 1) Reflusso del contenuto gastrico, la cosiddetta esofagite da reflusso
- 2) Prolungata intubazione gastrica
- 3) Ingestione di sostanze irritanti quali alcool, acidi corrosivi o alcali, le bevande troppo calde ed i derivati del fumo di sigaretta nei forti fumatori
- 4) Terapia citotossica antineoplastica con o senza sovrainfezioni micotiche
- 5) Infezioni con batteriemia e viremia: HSV e CMV sono i piú comuni
- 6) Infezioni fungine in pazienti debilitati o con deficit immunologici
- 7) Uremia
- 8) Malattie sistemiche associate ad una diminuzione del tono del SEI
- 9) Radiazioni
- 10) In associazione con malattiederatologiche sistemiche di tipo desquamativo
- 11) Graft - versus - host disease

Tra queste condizioni il reflusso del contenuto gastrico (esofagite da reflusso) È la prima e la piú importante causa di esofagite. Nella candidiasi alcune aree o tutto l' esofago si ricoprono di pseudomembrane grigio - biancastre brulcanti di ife fungine. L' HSV ed il CMV causano ulcere a stampo della mucosa esofagea; batteri patogeni rappresentano il 10 - 15 % delle cause di esofagite infettiva. In seguito all' irradiazione dell' esofago i vasi sanguigni della sottomucosa e della muscolare mostrano una marcata proliferazione intimale con restringimento del lume. I danni indotti da sostanze chimiche possono produrre severa necrosi della parete esofagea, con emorragia ed intensa infiammazione. La graft - versus - host

disease mostra aspetti simili a quelli che si vedono nella cute e cioè carioressi delle cellule basali dell' epitelio, atrofia e fibrosi della lamina propria con minima infiammazione. La severità dei sintomi non È strettamente correlata alla presenza e al grado dell' esofagite.

### Esofago di Barrett

Nell' esofago di Barrett, l' epitelio squamoso distale viene rimpiazzato da epitelio colonnare metaplastico, in risposta al prolungato insulto. L' esofago di Barrett si presenta come una area di mucosa rossa vellutata, localizzata tra la mucosa squamosa esofagea liscia, di colore rosa pallido e la mucosa gastrica, più spessa, di colore marrone chiaro. La mucosa di Barrett può essere focale e variabile da una zona all' altra.

### Tumori benigni

Nell' esofago si sviluppano vari tumori benigni, per lo più di origine mesenchimale: essi sono di solito piccoli e di rado superiori ai 3 cm di diametro e costituiti da masse intramurali compatte di colore grigiastro.

### Tumori maligni

#### Carcinomi squamocellulari

La maggior parte dei tumori squamocellulari insorgono in adulti al di sopra dei 50 anni di età ed il rapporto maschi / femmine varia da 2 : 1 a 20 : 1. In Europa e negli Stati Uniti il consumo di alcool ed il fumo sono strettamente associati al carcinoma esofageo e per quanto riguarda l' alcool il rischio non È soltanto correlato al fattore temporale ed alla quantità di alcool assunto, ma con il tipo di bevanda usata. Il quadro più comune (60 %) È rappresentato da una lesione polipoide a forma di fungo che protrude nel lume; il secondo quadro macroscopico (25 %) È costituito da un carcinoma necrotico - ulceroso che infiltra considerevolmente in circostanti strutture mediastiniche. La terza variante morfologica (15 %) È costituita da una forma diffusa, infiltrativa, che tende a diffondere nella parete dello esofago causando ispessimento, rigidità e restringimento del lume. Il carcinoma esofageo ha un inizio subdolo e produce disfagia ed ostruzione graduale e tardiva.

#### Adenocarcinomi

Gli adenocarcinomi che insorgono nel contesto dell' esofago di Barrett sono generalmente localizzati nell' esofago distale e possono invadere il cardias adiacente. I carcinomi possono avere aspetti di tipo intestinale o meno frequentemente sono composti da cellule ad anello con castone, diffusamente infiltranti, di tipo gastrico.

## STOMACO

### Gastrite acuta

La gastrite acuta, come dice il termine, È un processo flogistico acuto della mucosa, in genere transitorio. La gastrite acuta È frequentemente associata a uso massivo dei FANS, eccessivo consumo di alcool, fumo smodato, uso di chemioterapici, uremia, infezioni sistemiche, intensi stress, ischemia e shock, tentativi di suicidio con acidi, irradiazione gastrica, traumi meccanici e gastrectomia distale. La presenza di neutrofili sopra la membrana basale (entro lo spazio epiteliale) È anormale e significa infiammazione attiva. Nelle forme più gravi di danno alla mucosa si verificano erosioni ed emorragie. Per erosione si intende una perdita di epitelio superficiale, che produce un difetto nella mucosa che non supera la muscolaris mucosae. Essa È accompagnata da un notevole infiltrato infiammatorio acuto e dell' estrusione nel lume di un essudato purulento contenente fibrina.

### Gastrite cronica

La gastrite cronica viene definita dalla presenza di alterazioni infiammatorie croniche della mucosa che portano in fine all' atrofia della mucosa ed alla metaplasia dell' epitelio,

generalmente in assenza di erosioni. Le alterazioni epiteliali possono displastiche e costituire la base per lo sviluppo di un carcinoma. Le principali associazioni eziologiche della gastrite cronica sono le seguenti:

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	immunologica, associata ad anemia perniciosa
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	infezione cronica, principalmente da Helicobacter Pylori
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	tossica, associata a consumo di alcool e fumo di sigarette
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	postchirurgica, soprattutto in seguito ad antrectomia e gastroenterostomia con reflusso di materiale biliare duodenale
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	motoria e meccanica, comprendenti ostruzioni, bezoari e atonia gastrica
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	radiazioni
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	malattie granulomatoze (ad esempio malattia di Crohn)
{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}	varie (graft - versus - host disease, amiloidosi, uremia)

La gastrite autoimmune, chiamata anche gastrite atrofica del corpo È dovuta alla presenza di autoanticorpi contro le cellule parietali delle ghiandole gastriche e contro il fattore intrinseco. La colonizzazione da parte di H. pylori della mucosa gastrica danneggiata da altri fattori porti ad uno stato di ritardata guarigione e di infiammazione cronica della mucosa. La maggior parte dei soggetti con l' infezione sono asintomatici, ma hanno un aumentato rischio di malattia ulcerosa peptica ed, eventualmente di cancro gastrico. La gastrite autoimmune È caratterizzata da un danno diffuso della mucosa corpo - fundica con scarse od assenti alterazioni antrali. La gastrite, nei casi associati ad eziologia ambientale (compresa la infezione da H. pylori) tende ad interessare prevalentemente la mucosa antrale e corpo - fundica. L' infiammazione attiva È caratterizzata dalla presenza di neutrofili a livello dello strato epiteliale superficiale e ghiandolare. Nelle gastriti croniche che interessano l' antro e lo antro - corpo, l' H. pylori È presente nello strato superficiale di muco e tra i microvilli delle cellule epiteliali nel 95 % delle forme attive e nel 65 % delle forme quiescenti. I microrganismi sono assenti nelle aree con metaplasia intestinale. Le alterazioni displastiche possono diventare così severe da costituire un carcinoma in situ.

### Ulcera peptica

Le ulcere peptiche sono lesioni croniche più spesso solitarie, che possono verificarsi in qualunque segmento del tratto alimentare esposto all' azione aggressiva della secrezione cloridro - peptica. Anche dopo la guarigione, comunque, la propensità a sviluppare ulcere peptiche rimane. L' ulcera duodenale È di più frequente riscontro nei pazienti affetti da cirrosi alcolica, malattia ostruttiva polmonare cronica, insufficienza renale cronica ed iperparatiroidismo. Le dimensioni non permettono di distinguere un' ulcera benigna da una maligna. Le ulcere peptiche sono prodotte da uno squilibrio tra i meccanismi di difesa della mucosa gastrointestinale e gli agenti aggressivi. La pepsina e gli acidi gastrici sono requisiti fondamentali per tutte le ulcere peptiche. L' importanza degli acidi È evidenziata dalla sindrome di Zollinger - Ellison in cui si hanno ulcerazioni peptiche multiple dovute alla eccessiva secrezione di gastrina e di acidi. L' apparente ruolo dell' Helicobacter pylori nelle ulcere peptiche non deve essere sottovalutato.

### Polipi gastrici

Il termine "polipo" viene applicato ad ogni nodulo o massa che protrude al di sopra della mucosa circostante. L' uso del termine "polipo" nel tratto gastrointestinale, comunque, È generalmente limitato alle lesioni protrudenti che originano dalla mucosa stessa. La grande maggioranza dei polipi gastrici (più del 90 %) sono non - neoplastici e risultano avere natura infiammatoria o iperplastica. L' adenoma gastrico È una vera neoplasia che rappresenta il 5 -

10 % delle lesioni polipoidi dello stomaco. Per definizione, un adenoma È formato da un epitelio proliferante displastico e quindi ha potenzialità maligne.

#### Carcinoma gastrico

Tra i tumori maligni dello stomaco, il carcinoma È di gran lunga il più importante ed il più comune (90 - 95 %); seguono in ordine di frequenza i linfomi (4 %), i carcinoidi (3 %) e i tumori maligni a cellule fusate. Il carcinoma di tipo intestinale È la forma che È progressivamente diminuita di frequenza negli Stati Uniti. È importante sottolineare che la frequenza del carcinoma gastrico diffuso non si È sostanzialmente modificata negli ultimi 60 anni. La gastrite cronica atrofica del corpo e l'anemia perniciosa franca sono associate ad un rischio 3 volte maggiore di cancro gastrico. L'infezione da *H. pylori* sembra fungere da cofattore nella cancerogenesi gastrica della forma di tipo intestinale, anche se la maggior parte delle persone da esso infettate non sviluppano mai un carcinoma gastrico. La localizzazione elettiva È rappresentata dalla piccola curva in corrispondenza della regione antro - pilorica. Il carcinoma gastrico precoce (early gastric cancer) È per definizione una lesione confinata alla mucosa ed alla sottomucosa, indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi ai linfonodi perigastrici. Il carcinoma gastrico avanzato È una neoplasia che si estende oltre la sottomucosa nella parete muscolare. I due tipi di carcinomi più importanti sono quello di tipo intestinale ed il tipo diffuso della classificazione di Laurens. La variante intestinale È composta di ghiandole intestinali neoplastiche (simili a quelle dello adenocarcinoma del colon) che infiltrano la parete gastrica, ma tendono a crescere lungo un ampio fronte coesivo con una modalità di crescita di tipo espansivo. La variante diffusa È composta da cellule mucipare di tipo gastrico, che generalmente non formano ghiandole, ma infiltrano la mucosa e la parete come singole cellule sparse o in piccoli clusters con un quadro di crescita infiltrativo.

#### INTESTINO TENUE E COLON

##### Sindromi da malassorbimento

La sindrome da malassorbimento È caratterizzata da un alterato assorbimento di grassi, vitamine liposolubili ed altre vitamine, proteine, carboidrati, elettroliti, minerali ed acqua. Le sindromi da malassorbimento che più frequentemente si riscontrano negli Stati Uniti sono la malattia celiaca, la pancreatite cronica e la malattia di Crohn.

##### Sprue celiaca

L'alterazione fondamentale della sprue celiaca consiste in una ipersensibilità al glutine, che contiene una componente proteica (gliadina), solubile in alcool ed insolubile in acqua, e che È presente nel grano, nell'avena, nell'orzo e nella segale. La mucosa pu' apparire atrofica o appiattita oppure pu' essere macroscopicamente normale. I prelievi biotici dimostrano una enterite diffusa con una spiccata atrofia o con perdita dei villi. Le cripte hanno un'attività mitotica aumentata ed appaiono allungate, iperplastiche e tortuose, cosicchÈ lo spessore complessivo della mucosa rimane invariato.

##### Sprue tropicale (sprue postinfettiva)

Il nome deriva dal fatto che questa affezione si manifesta esclusivamente in soggetti che hanno vissuto o soggiornato in paesi tropicali.

##### Malattia di Whipple

L'elemento distintivo della malattia di Whipple È costituito dalla presenza, a livello della lamina propria della mucosa ileale, da macrofagi rigonfi che contengono granuli PAS positivi e microrganismi bastoncelliformi, evidenziabili al microscopio elettronico. La risposta infiammatoria causata dalla malattia È praticamente assente.

### Sindrome da iperproliferazione batterica

Questa sindrome può essere definita come una proliferazione patologica dell' intestino tenue prossimale da parte di una vasta popolazione batterica rappresentata da microrganismi aerobi ed anaerobi simili qualitativamente a quelli presenti nel colon. Ci si può attendere che una abnorme crescita batterica si verifichi nei pazienti con lesioni intestinali che predispongono a 1) stasi intraluminale, conseguente a stenosi, fistole, diverticoli, anse cieche o tasche, duplicazioni, alterazioni della motilità, lunghe anse afferenti post - chirurgiche, denervazione chirurgica; 2) ipocloridria da atrofia della mucosa gastrica o da terapia con antiacidi e 3) deficit immunitari o alterazioni dell' immunità locale della mucosa.

### Deficit di disaccaridasi

Il deficit congenito di lattasi È una condizione piuttosto rara, mentre quello acquisito È di frequente riscontro, soprattutto fra i neri americani.

### Abetalipoproteinemia

L' incapacità di sintetizzare l' apolipoproteina B È dovuta ad un errore congenito del metabolismo.

### Enterocoliti

Le malattie diarroiche dell' intestino costituiscono un gruppo di entità estremamente diffuso. Molte di esse sono causate da agenti biologici; altre rientrano nel quadro delle sindromi da malassorbimento o delle malattie infiammatorie intestinali idiopatiche.

### Diarrea e dissenteria

E' difficile dare una definizione precisa del termine diarrea in quanto lo svuotamento dello alvo È diverso per ogni individuo. La maggior parte dei pazienti definisce diarrea un aumento della massa e della fluidità delle feci ed un aumento del numero delle scariche. Una diarrea sanguinolenta, dolorosa, con emissione di piccole quantità di feci viene definita dissenteria. Le diarreie vengono classificate in:

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}      secretiva: la secrezione intestinale di liquidi determina la produzione di più di 500 ml / die di feci liquide, isotoniche con il plasma, che persiste durante il digiuno

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}      osmotica: la forza osmotica esercitata dai soluti presenti nel lume intestinale determina la produzione giornaliera di oltre 500 ml di feci

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}      processi essudativi: feci sanguinolente, purulente, che vengono prodotte anche durante il digiuno; le scariche sono frequenti e le feci possono essere di grande o piccolo volume

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}      alterata motilità: feci variabili in volume e consistenza; È necessario escludere altre forme di diarrea

{SIMBOLO 252 \f "Wingdings" \s 13 \h}      malassorbimento: calo ponderale di lunga durata, feci voluminose con aumentata osmolarità dovuta alle sostanze non assorbite

### Enterocoliti infettive

Le enterocoliti infettive rappresentano una patologia di enormi proporzioni, in quanto nei paesi in via di sviluppo sono responsabili della morte di oltre 12.000 bambini al giorno ed, in linea generale, di circa la metà dei decessi che avvengono prima dell' età di 5 anni. Anche se nei paesi industrializzati la frequenza È nettamente inferiore, ogni singolo individuo presenta 1 o 2 episodi di enterocolite all' anno; solo il comune raffreddore risulta più frequente. Le infezioni da parassiti e protozoi complessivamente colpiscono in modo cronico e ricorrente, più della metà della popolazione mondiale. I rotavirus sono responsabili di circa 140 milioni di casi e di 1 milione di decessi all' anno nel mondo. La minima carica infettante È di approssimativamente 10 particelle, mentre un individuo affetto da gastroenterite da rotavirus elimina fino a 10<sup>12</sup> particelle per ml di feci. I rotavirus infettano e distruggono in modo selettivo gli enterociti maturi del tenue, senza infettare le cellule che rivestono le cripte. Le



enterocoliti infettive possono essere provocate anche da batteri come lo *Staphylococcus aureus*, i *Vibrioni* ed il *Clostridium perfringens*. Nel caso di infezione le caratteristiche batteriche chiave sono la capacità di aderire alle cellule epiteliali della mucosa e di replicarsi, la capacità di produrre enterotossine e la capacità di invasione. Le enterotossine batteriche sono dei polipeptidi che provocano diarrea; la tossina colerica, elaborata dal *Vibrio cholerae*, È il prototipo della tossina secretiva. I ceppi di *Escherichia coli* che producono tossine secretive termolabili e termostabili sono la causa più frequente di diarrea del viaggiatore. La maggior parte delle infezioni batteriche presentano un quadro istologico generale non specifico: danno dell' epitelio superficiale, diminuita maturazione delle cellule epiteliali, aumento del numero di mitosi (alterazioni rigenerative), iperemia ed edema della lamina propria ed infiltrazione neutrofila di grado variabile della lamina propria dell' epitelio. La colite associata ad antibiotici (colite pseudomembranosa) È una forma acuta di colite caratterizzata dalla formazione di membrane infiammatorie aderenti (pseudomembrane) stratificate su zone di mucosa lesa. La colite pseudomembranosa È così denominata per la presenza di croste costituite da un coagulo di detriti fibrino - purulento - necrotici e da muco che aderiscono alla mucosa colica lesa. Queste sono delle vere e proprie membrane, in quanto il coagulo non È costituito dallo strato epiteliale. Altre malattie infiammatorie intestinali si possono verificare in corso di HIV ed in correlazione con un trapianto di midollo osseo.

#### Malattie infiammatorie intestinali idiopatiche

Sia la malattia di Crohn che la colite ulcerosa sono delle malattie infiammatorie croniche, recidivanti idiopatiche. La malattia di Crohn È un' affezione granulomatosa che può interessare qualsiasi porzione del tratto gastrointestinale dalla bocca all' ano, ma più frequentemente colpisce l' intestino tenue ed il colon. La colite ulcerosa È una malattia non granulomatosa che interessa solo il colon. In queste malattie sia le manifestazioni cliniche che il quadro anatomopatologico sono in ultima analisi il risultato dell' attivazione di cellule infiammatorie i cui prodotti provocano il danno tissutale.

#### Malattia di Crohn

La malattia di Crohn conclamata È caratterizzata da un interessamento della parete intestinale tipicamente transmurale, ben delimitato da parte di un processo infiammatorio con danno della mucosa, presenza di granulomi non caseificanti, formazioni di fissurazioni e fistole e presenza, in alcuni pazienti, di manifestazioni sistemiche. A causa dell' edema, dell' infiammazione, della fibrosi e dell' ipertrofia muscolare, la parete intestinale si ispessisce e diventa gommosa. Un aspetto caratteristico della malattia di Crohn È la marcata delimitazione delle lesioni rispetto alle zone adiacenti non colpite. Nel caso in cui la malattia interessi più segmenti intestinali, si osserva una tipica distribuzione a salto delle lesioni, poiché queste sono separate tra loro da mucosa indenne. Fra le pliche della mucosa si sviluppano strette fissurazioni e la ulteriore penetrazione crea la formazione di fistole. I neutrofili infiltrano cripte isolate; quando un numero sufficiente di neutrofili raggiunge lo epitelio di una cripta (sia nel piccolo che nel grosso intestino) si forma un ascesso criptico. La caratteristica principale delle malattie infiammatorie intestinali, sia nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa, È il danno cronico alla mucosa. I granulomi sono stati documentati lungo tutto il tratto digerente, dalla bocca al retto, anche in pazienti con malattia di Crohn limitata ad un unico segmento intestinale. D' altra parte, l' assenza dei granulomi non esclude la diagnosi di malattia di Crohn. L' interessamento diffuso dell' intestino tenue ed in particolare dell' ileo terminale può determinare una marcata perdita di albumina (enteropatia protido - disperdente), un malassorbimento generalizzato, uno specifico malassorbimento della vitamina B12 (con conseguente anemia perniziosa) o dei sali biliari con steatorrea.

#### Colite ulcerosa

La colite ulcerosa È una malattia ulcero - infiammatoria limitata al colon, che, eccettuati casi più severi, interessa solo la mucosa e la sottomucosa. A differenza della malattia di Crohn, la colite ulcerosa si estende prossimalmente in modo continuo a partire dal retto e sono assenti

veri e propri granulomi. La colite ulcerosa inizia a livello del retto e tende ad estendersi in senso prossimale fino ad interessare, nei casi più gravi, l'intero colon (pancolite). È una malattia con caratteristiche di continuità e non si riscontrano lesioni a salto come nella malattia di Crohn. Residui di mucosa rigenerante protrudono e danno luogo ai cosiddetti pseudopolipi. Nella colite ulcerosa non si verifica un ispessimento della parete e la superficie sierosa è di solito indenne. Particolarmente importanti sono lo spettro di modificazioni epiteliali che possono comparire nella mucosa e che vanno dalla displasia al carcinoma manifesto.

#### Ischemia intestinale cronica

In base alla severità del danno si può avere un infarto transmurale dell'intestino che coinvolge tutti gli strati della parete viscerale, un infarto murale della mucosa e della sottomucosa o un infarto mucoso se la lesione non si estende oltre la muscularis mucosae. Nell'infarto transmurale, indipendentemente dal fatto che sia occluso un vaso arterioso o venoso, l'infarto appare di tipo emorragico poiché il sangue refluisce all'interno dell'area danneggiata. Entro 1 - 4 giorni i batteri intestinali determinano una vera e propria gangrena ed a volte una perforazione del tratto intestinale. Nell'infarto murale e mucoso, l'emorragia e l'essudato infiammatorio sono comunque assenti a livello della superficie sierosa. Nella ischemia cronica, l'infiammazione cronica e la fibrosi della sottomucosa possono portare alla formazione di stenosi. Sia nel tenue che nel colon, l'ischemia cronica della mucosa è tipicamente segmentale ed a chiazze.

#### Tumori del tenue e del colon

##### Polipi non neoplastici

La stragrande maggioranza dei polipi intestinali insorge sporadicamente, in particolare nel colone e con una frequenza che aumenta con l'età. I tipici piccoli polipi iperplastici non hanno praticamente nessuna potenzialità maligna. I polipi giovanili rappresentano delle malformazioni amartomatose focali della mucosa e possono essere lesioni sporadiche o presentarsi nell'ambito di una rara sindrome poliposa giovanile trasmessa con un meccanismo di tipo autosomico dominante. I polipi di Peutz - Jeghers sono amartomatosi e possono insorgere in una forma singola o multipla nella sindrome di Peutz - Jeghers.

##### Adenomi

Tutte le lesioni adenomatose sono il risultato di una proliferazione displastica dell'epitelio e tale displasia può essere lieve o severa, fino a costituire un carcinoma in situ. Inoltre è stato chiaramente dimostrato che la maggior parte, e forse tutti gli adenocarcinomi coloretali invasivi insorgono su polipi adenomatosi preesistenti. Il rischio di malignità dei polipi adenomatosi è correlato a tre caratteristiche indipendenti: dimensione del polipo, architettura istologica e severità della displasia. La displasia severa (carcinoma in situ) può manifestarsi con aree di franca trasformazione maligna confinate alla tonaca mucosa (carcinoma intramucoso). L'invasione carcinomatosa del peduncolo sottomucoso del polipo viene a costituire l'adenocarcinoma invasivo precoce. L'impatto clinico della trasformazione maligna dipende dai seguenti fattori: displasia severa (carcinoma in situ), carcinoma intramucoso e adenocarcinoma invasivo. La rimozione endoscopica di un adenoma peduncolato che lo contiene è considerata una resezione adeguata a patto che siano presenti le seguenti condizioni istologiche: adenocarcinoma superficiale, non presente invasione vascolare o linfatica, carcinoma non scarsamente differenziato. L'adenocarcinoma invasivo che insorge su un polipo sessile non può essere esciso in modo adeguato mediante polipectomia. L'unico trattamento adeguato per un adenoma peduncolato o sessile è la resezione completa. Il carcinoma invasivo può già essere presente nel tessuto adenomatoso residuo. La sua presenza non può essere esclusa dall'esame istologico del tessuto asportato.

##### Carcinoma coloretale

Circa il 98 % di tutte le neoplasie maligne dell'intestino crasso sono adenocarcinomi. Il

carcinoma del grosso intestino ha il suo picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni di età; meno del 20 % dei casi viene diagnosticato in soggetti inferiori ai 50 anni. I fattori dietetici che più significativamente predispongono al carcinoma coloretale sono un basso apporto di fibre vegetali non digeribili, un elevato apporto di carboidrati raffinati, un elevato consumo di grassi animali ed un diminuito apporto di micronutrienti protettivi. I carcinomi del colon prossimale tendono a crescere in masse polipoidi che si estendono lungo la parete del colon ascendente e del cieco; in questi casi l' ostruzione È rara. I carcinomi del colon distale tendono a crescere in modo circolare attorno al viscere e danno luogo ad una stenosi intestinale, detta ad anello di tovagliolo. A differenza degli aspetti macroscopici, le caratteristiche microscopiche dei carcinomi del colon destro e sinistro sono simili. Il singolo fattore prognostico più importante del carcinoma coloretale È costituito dall' estensione della neoplasia al momento della diagnosi.

#### Neoplasie del tenue

Sebbene il piccolo intestino costituisca il 75 % dell' intero tratto gastroenterico, solo il 3 - 6 % dei tumori di tale apparato insorge a questo livello, con lieve prevalenza dei tumori benigni. I più frequenti tumori dell' intestino tenue sono leiomiomi, adenomi e lipomi, seguiti da varie lesioni neurogeniche, vascolari ed amartomatose. Gli adenocarcinomi ed i carcinoidi del tenue mostrano una incidenza pressochÈ sovrapponibile, seguiti in ordine di frequenza dai linfomi e dai sarcomi. Gli adenocarcinomi del tenue crescono in modo anulare, ad anello di tovagliolo o con masse polipoidi, con aspetti simili ai tumori colici. Molti carcinomi del piccolo intestino insorgono nel duodeno (inclusa l' ampolla del Vater) e possono determinare precocemente un ittero ostruttivo.

#### Carcinoidi

Le cellule neuroendocrine sono normalmente presenti nella mucosa del tratto gastroenterico ed anche in altri organi, quali polmone, pancreas, vie biliari...; i tumori che originano da queste cellule vengono chiamati carcinoidi a causa della loro lenta crescita. I carcinoidi appendicolari e rettali raramente metastatizzano anche se possono mostrare un' invasività locale. Sebbene un singolo tumore possa sintetizzare molti prodotti biologicamente attivi, la maggior parte di essi secerne prevalentemente un solo prodotto in grado di produrre una sindrome clinica ed essi vengono definiti con il nome del prodotto stesso. I tumori che insorgono nello stomaco e nell' ileo sono frequentemente multicentrici, mentre i rimanenti tendono ad essere solitari. Caratteristicamente, al taglio, essi appaiono solidi e di colore giallastro.

#### Linfomi gastrointestinali

I linfomi gastroenterici primitivi solitamente insorgono come neoplasie sporadiche. Sono inoltre più frequenti in alcuni sottogruppi della popolazione: soggetti con sindrome da malassorbimento cronico simil sprue nativi del bacino Mediterraneo, individui con immunodeficienze congenite, infezioni da HIV o immunosoppressione secondaria a trapianti d' organo. I linfomi sporadici, denominati anche di tipo occidentale, sono la forma di più frequente riscontro nei paesi occidentali. Nelle fasi iniziali molti di essi si comportano come tumori focali e possono essere sottoposti a resezione chirurgica, le recidive si possono verificare esclusivamente nel canale digerente e presentano delle alterazioni genotipiche diverse da quelle dei linfomi linfonodali. I linfomi associati a sprue si manifestano in alcuni pazienti con una sindrome da malassorbimento di lunga durata che può essere o non essere una vera enteropatia da glutine. I linfomi mediterranei, noti anche come malattia immunoproliferativa del tenue, sono rari linfomi intestinali a cellule B che di solito si osservano in bambini e giovani adulti di origine mediterranea con un quadro di plasmocitosi cronica diffusa della mucosa.

#### Tumori mesenchimali

I tumori mesenchimali possono insorgere ovunque nel tubo digerente; i lipomi mostrano una

predilezione per la sottomucosa del piccolo e grosso intestino e si può verificare una ipertrofia lipomatosa a livello della valvola ileocecale. Una varietà di lesioni a cellule fusate possono insorgere dalla parete muscolare di qualsiasi segmento gastroenterico. I tumori mesenchimali, sia benigni che maligni possono insorgere a qualsiasi età ed in ambedue i sessi.

## APPENDICE

### Appendicite acuta

L' infiammazione del quadrante inferiore destro dell' addome era considerata una patologia non chirurgica del cieco (tiflite o peritiflite). Nel 50 - 80 % delle appendici infiammate È dimostrabile un' ostruzione, provocata di solito da fecaliti e più raramente da calcoli, tumori ed ammassi di parassiti (ossiuri). Il criterio istologico per la diagnosi di appendicite acuta È rappresentato dall' infiltrazione della muscolare da parte di polimorfonucleati. I fastidi ed i rischi associati ad una laparotomia esplorativa senza riscontro di affezioni patologiche sono ampliamenti controbilanciati dai gravi rischi e dalla mortalità (attorno al 2 %) associati ad una perforazione dell' appendice vermiforme. Una vera infiammazione cronica della appendice È rara, sebbene l' occasionale reperto di tessuto di granulazione e fibrosi associati ad una infiammazione acuta e cronica dell' appendice possano suggerire un' appendicite acuta in via di organizzazione.

### Tumori dell' appendice

#### Mucocele e pseudomixoma del peritoneo

La dilatazione del lume appendicolare, causata dall' accumulo di materiale mucinoso, viene indicata con il termine di mucocele; essa puÙ essere causata da iperplasia epiteliale non neoplastica con formazione di un quadro simile a quello di polipo iperplastico del colon, cistoadenoma mucinoso (di gran lunga la condizione più frequente) e cistoadenocarcinoma mucinoso. Nell' iperplasia della mucosa le cellule colonnari iperplastiche, ma di aspetto chiaramente benigno producono delle copiose quantità di mucina, ma l' organo non va incontro a rottura e non si verificano impianti a sede peritoneale. Nel caso del cistoadenoma la dilatazione del lume È più marcata e, nel 20 % dei casi, essa si associa a perforazione appendicolare con secondaria presenza di raccolte localizzate di muco in corrispondenza della tonaca sierosa del viscere o libere in cavità peritoneale. Il cistoadenocarcinoma mucinoso ha una frequenza pari ad un quinto rispetto a quella del cistoadenoma: l' esame microscopico rivela un' appendice dilatata, ripiena di muco; questo aspetto È del tutto indistinguibile da quello associato a neoplasie benigne.

#### Carcinoidi ed altri tumori

La neoplasia appendicolare più frequente È costituita dal carcinoide. La sede più comune di tale neoplasia È l' estremità distale dell' organo, dove essa si manifesta come una piccola lesione sollevata di 2 - 3 cm di diametro. Raramente possono svilupparsi nell' appendice adenomi o carcinomi non mucosecarnenti che possono causare un tipico ingrandimento neoplastico dell' organo. Le neoplasie mesenchimali benigne e maligne dell' appendice sono simili a quelle di altre sedi.

## FEGATO E VIE BILIARI INTRAEPATICHE

### Epatiti virali

Se non viene specificato altrimenti il termine epatite virale È riservato ad infezioni epatiche causate da un piccolo gruppo di virus (che È perÙ in crescita) con una particolare affinità per il fegato.

### Virus dell' epatite A

Il virus dell' epatite A (HAV) non provoca epatite cronica, nÈ uno stato di portatore e solo raramente È causa di epatite fulminante, per cui i casi fatali associati ad epatite A costituiscono circa lo 0,1 %. PoichÈ la viremia dell' HAV acuta È transitoria (durante il periodo di incubazione relativamente breve e i primi giorni sintomatici), questo agente È di rado implicato nelle epatiti acquisite con le trasfusioni.

### Virus dell' epatite B

L' HBV puÓ produrre: epatite acuta, epatite cronica non progressiva, malattia progressiva cronica che esita in cirrosi, epatite fulminante con necrosi epatica massiva e uno stato di portatore asintomatico con o senza progressione della malattia. In piÙ l' HBV riveste un ruolo importante nello sviluppo del carcinoma epatocellulare. Le trasfusioni, i prodotti ematici, la dialisi, le punture accidentali con aghi fra i sanitari, l' uso di droghe intravenose e la omosessualità costituiscono i principali fattori di rischio per l' infezione di HBV; tuttavia in un terzo dei pazienti la fonte dell' infezione È sconosciuta. L' HBeAg, l' HBV - DNA e la DNA polimerasi compaiono nel siero subito dopo l' HBsAg e rappresentano tutti i markers della infezione attiva. La persistenza di HBeAg È un' importante indicatore clinico della replicazione virale attiva e continuata, di una protratta infettività e della probabile progressione all' epatite cronica.

### Virus dell' epatite C

Diversamente dall' HBV, l' HCV mostra una frequenza di progressione verso la malattia cronica ed eventualmente verso la cirrosi superiore al 50 %. PerciÓ, mentre si stima che lo HBV sia responsabile di circa 30.000 nuovi casi all' anno di epatite cronica negli Stati Uniti, tale valore sale a 85.000 per l' HCV, che quindi potrebbe essere l' agente principale delle epatiti croniche nei paesi occidentali. L' infezione persistente e l' epatite cronica sono i caratteri distintivi dell' infezione da HCV, nonostante la natura generalmente asintomatica dell' infezione acuta. La cirrosi puÓ essere presente al momento della diagnosi o svilupparsi in 5 o 10 anni. Di particolare rilievo È il fatto che titoli elevati di IgG anti - HCV, successivi alla infezione attiva, non sembrano conferire immunità efficace dopo un' infezione da HCV, o per riattivazione di un ceppo endogeno o per infezione con uno nuovo.

### Virus dell' epatite D

Nonostante sia tassonomicamente diverso dall' HBV, l' HDV È del tutto dipendente, per la replicazione, dalle informazioni genetiche fornite dall' HBV ed È in grado di causare epatite solo in presenza di HBV.

### Virus dell' epatite E

Un aspetto caratteristico di questa infezione È l' alta mortalità fra le donne in gravidanza, vicino al 20 %, mentre nella maggioranza dei casi la malattia È autolimitantesi, non tende nÈ alla cronicizzazione, nÈ alla viremia persistente.

Virus Epatite A

Virus Epatite B

Virus Epatite C

Virus Epatite D

Virus Epatite E

Anno di identifica-zione

1973

1965

1989

1977



1980

**Agente**

capside icosaedri-co 27nm, ssRNA  
dsDNA capsulato, 42 nm  
ssRNA capsulato, 30 - 60 nm  
ssRNA capsulato di 35 nm, replicazione difettiva  
ssRNA non capsulato, 32 - 34 nm

**Classifica-zione**

Picornavi-rus  
Hepadnavirus  
Flavivirus  
Sconosciuta  
Caliciviridae

**Trasmissione**

oro - fecale  
parenterale; contatto personale intimo  
parenterale; contatto personale intimo  
parenterale; contatto personale intimo  
acqua

**Periodo di incubazio-ne (giorni)**

15 - 45  
30 - 180  
20 - 90  
30 - 50 in superinfesz.  
15 - 60

**Epatite fulminante**

0.1 - 0.4 %  
1 - 4 %  
rara  
3 - 4 % in coinfezione  
0.3 - 3 % - 20 % in gravide

**Stato di portatore**

nessuno  
0.1 - 1 % dei donatori di sangue negli USA e nei paesi occidentali  
0.2 - 1 % dei donatori di sangue negli USA e nei paesi occidentali  
1 - 10 % dei tossicodipen-denti e degli emofilici  
sconosciuto

**Epatite cronica**

nessuna  
5 - 10 % delle infezioni acute  
> 50 %  
< 5 % nella coinfezione, 80 % nella superinfesz.  
nessuna

**Carcinoma epatocel-lulare**

no  
sì

si

nessun aumento rispetto a HBV  
sconosciuto, ma improbabile

#### Sindromi anatomo - cliniche

Esistono, nelle epatiti virali: stato di portatore, infezione asintomatica, epatite acuta, epatite cronica ed epatite fulminante. Altre cause infettive e non infettive possono portare a sindromi essenzialmente identiche, fra cui i farmaci e le tossine. Perciù gli studi sierologici integrano la diagnosi di epatite virale e consentono di distinguere i vari agenti. I soggetti immunocompetenti sono particolarmente predisposti a diventare nello stato di portatori. In essi gli epatociti presentano citoplasma finemente granulare ed eosinofilo, cosiddetto a vetro smerigliato; il nucleo appare sabbioso (indice di replicazione virale attiva).

#### Epatite virale acuta

Qualsiasi virus epatotropo può dare origine ad epatite virale, ma qualunque sia l' agente la malattia È più o meno la stessa e può essere divisa in quattro fasi: 1) un periodo di incubazione, 2) una fase sintomatica preitterica, 3) una fase sintomatica itterica e 4) la convalescenza. La fase itterica È comune negli adulti (ma non nei bambini) con HAV, mentre È assente in circa la metà dei casi di HBV e nella maggioranza di quelli di HCV. I reperti morfologici più importanti sono: 1) la necrosi casuale di cellule isolate o di gruppi di cellule, 2) il danno epatocitario diffuso, 3) le modificazioni reattive nelle cellule di Kupffer e nelle cellule che fiancheggiano i sinusoidi, associate ad un infiltrato infiammatorio negli spazi portali e 4) la rigenerazione epatocitaria dopo la guarigione. Le cellule di Kupffer e le cellule perisinusoidali vanno incontro ad ipertrofia e ad iperplasia. Gli spazi portali sono di solito sede di un infiltrato infiammatorio misto.

#### Epatite virale cronica

L' epatite si definisce cronica quando, per più di 6 mesi, sono presenti segni clinici, biochimici o laboratoristici di malattia epatica continua o recidivante, con flogosi e necrosi istologicamente documentate. L' epatite cronica da HBV e apparentemente quella associata ad HCV, contribuiscono in modo significativo allo sviluppo del carcinoma epatocellulare. La continua perdita di epatociti conduce alla formazione di setti fibrosi, che, associati alla rigenerazione epatocitaria, evolvono in cirrosi.

#### Epatite autoimmune

L' epatite autoimmune È un' epatite cronica di incerta eziologia che ha caratteristiche cliniche ed istologiche virtualmente indistinguibili da quelle dell' epatite virale, con un decorso indolente o severamente progressivo e che risponde in modo drammatico alla terapia immunosoppressiva. L' epatite autoimmune presenta tutto lo spettro delle epatiti croniche e, quando aggressiva, mostra ampie aree di collasso parenchimale, piecemeal necrosis estesa ed un marcato infiltrato plasmacellulare.

#### Epatite fulminante

Quando l' insufficienza epatica progredisce dall' insorgenza dei sintomi all' encefalopatia epatica nel giro di 2 - 3 settimane, si parla di insufficienza epatica fulminante. Può essere coinvolto l' intero fegato o, talvolta, per motivi completamente oscuri, solo parte di esso ed un lobo completo può essere risparmiato.

#### Cirrosi postnecrotica

Questa forma di cirrosi si caratterizza per noduli di dimensioni irregolari, separati da cicatrici variabili, ma in genere abbastanza ampie. La causa più comune È una precedente infezione virale, riferibile ad un' epatite cronica di tipo B nel 25 % dei casi ed all' epatite di tipo C in una percentuale forse più cospicua. L' epatite cronica progressiva di qualsiasi origine, inesorabilmente trasforma un fegato più o meno normale in un aggregato di noduli di varia

dimensione, alternati ad ampi setti fibrosi. Di fatto la diagnosi si basa sulla esclusione delle altre cause di cirrosi.

#### Epatite alcolica

Il consumo cronico di alcool porta a diversi effetti nocivi; di grande importanza sono, comunque, tre tipi distinti, per quanto sovrapponibili di epatopatia:

#### Steatosi epatica (fegato grasso)

Anche dopo l' ingestione di modeste quantità di alcool, negli epatociti si accumulano piccole goccioline lipidiche (microvescicolari), che seguitando l' introduzione cronicamente si ingrandiscono fino a diventare macrovescicolari. Finché non appare la fibrosi, la steatosi è completamente reversibile, se l' ingestione di alcool cessa.

#### Epatite alcolica

Essa mostra le seguenti caratteristiche:

- 1) necrosi epatocitaria: cellule singole o gruppetti sparsi vanno incontro a rigonfiamento balloniforme e a necrosi, più facilmente nelle regioni centrolobulari.
- 2) corpi di Mallory: epatociti sparsi accumulano ammassi coartati di filamenti intermedi citocheratinici, visibili come inclusioni citoplasmatiche eosinofile.
- 3) infiltrato neutrofilo: i neutrofili permeano il lobulo e si accumulano attorno alle cellule epatiche degenerate, in particolare quelle contenenti i corpi di Mallory.
- 4) fibrosi: l' epatite alcolica è quasi sempre accompagnata da una sottile fibrosi perisinusoidale e perivenulare.

#### Cirrosi alcolica

La forma finale ed irreversibile dell' epatopatia alcolica di solito evolve lentamente ed insidiosamente; esso assomiglia sia macroscopicamente che istologicamente alla cirrosi postnecrotica. Solo il 10 - 15 % degli etilisti sviluppa cirrosi. In assenza di una chiara comprensione dei fattori patogenetici che influenzano l' incidenza dell' epatopatia alcolica, non può essere proposto un limite superiore di sicurezza per il consumo di alcool.

#### Emocromatosi

L' emocromatosi si definisce come un accumulo eccessivo di ferro, la maggior parte del quale si deposita nelle cellule di diversi organi, in modo particolare del fegato e del pancreas. La emocromatosi ereditaria (HHC), anche detta emocromatosi primitiva o idiopatica prevede una ereditarietà omozigote recessiva. I casi completamente sviluppati mostrano cirrosi micronodulare, diabete mellito e pigmentazione cutanea. Il danno fondamentale pare essere esercitato dalla tossicità diretta del ferro sui tessuti. Le cause più comuni di emocromatosi secondaria sono le anemie severe associate ad eritropoiesi inefficace, in cui l' eccesso di ferro deriva non solo dalle trasfusioni, ma anche da un aumentato assorbimento. Occorre quantificare il contenuto di ferro determinando la sua concentrazione biochimica su tessuti non fissati.

#### Malattia di Wilson

Questa malattia autosomica recessiva del metabolismo del rame si caratterizza per i livelli tossici di rame che si accumula in molti organi, specialmente nel fegato, nell' encefalo e nello occhio, da cui la definizione alternativa di degenerazione epatolenticolare. La diagnosi biochimica di malattia di Wilson si basa sulla diminuzione della ceruloplasmina sierica, lo aumento del contenuto epatico di rame e l' incremento della sua escrezione urinaria. Il difetto responsabile potrebbe essere una mobilizzazione difettiva del rame dai lisosomi epatocellulari per l' escrezione nella bile.

#### Deficit di alfa - 1 - antitripsina

Il deficit di alfa - 1 - antitripsina è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da livelli

sierici estremamente bassi di questo importante delle proteasi e da un interessamento polmonare. Il deficit di alfa - 1 - antitripsina si caratterizza per la presenza, negli epatociti, di inclusioni globulari, citoplasmatiche, rotonde o ovali, di alfa - 1 - antitripsina impacchettata, che in ematossilina - eosina risulta acidofila e poco demarcata dal citoplasma circostante.

#### **Cirrosi biliare primitiva**

La cirrosi biliare primitiva (PBC) È una malattia colestatica cronica e progressiva, spesso fatale, che prevede la distruzione dei dotti biliari intraepatici, la flogosi e la cicatrizzazione, con possibilità di evoluzione a cirrosi ed insufficienza epatica. Colpisce soprattutto le donne di mezza età con un rapporto femmine / maschi di 6 : 1. L'età di insorgenza È fra i 20 e gli 80 anni, con un picco fra i 40 e i 50 anni. L'insorgenza È insidiosa e di solito si presenta con prurito, mentre l'ittero compare più tardi. L'epatomegalia È tipica; gli xantomi e gli xantelasma insorgono come risultato di ritenzione del colesterolo. La PBC È una malattia focale e variabile con diversi gradi di severità nelle diverse parti del fegato; È una patologia caratterizzata da una lesione limitata agli spazi portalì, seguita da progressivo danno al parenchima. Nella maggior parte dei casi, la fase terminale È difficilmente distinguibile da una cirrosi biliare secondaria o dalla cirrosi che segue un'epatite cronica attiva.

#### **Cirrosi biliare secondaria**

L'ostruzione prolungata dell'albero biliare extraepatico induce profonde alterazioni anche nello stesso fegato. I caratteri morfologici iniziali della colestasi risultano del tutto reversibili con la rimozione dell'agente ostruente. Ciononostante, l'avvio della fibrosi periportale secondaria alla flogosi può condurre a cirrosi biliare secondaria.

#### **Iperplasia nodulare focale**

Nel fegato, anche in assenza di cirrosi si possono sviluppare noduli epatocellulari benigni solitari e multipli. L'iperplasia nodulare focale si presenta come un nodulo ben demarcato, ma non capsulato, che può raggiungere diversi centimetri di diametro. In genere l'iperplasia nodulare focale È marrone chiaro, a volte giallastra, più pallida del fegato circostante. Istologicamente È presente una cicatrice stellariforme depressa, bianco - grigiastra, da cui si irradiano setti fibrosi verso la periferia e che contiene vasi di ampio calibro, di solito arteriosi con iperplasia fibromuscolare e con stenosi concentrica o eccentrica del lume. È assai probabile che l'iperplasia nodulare rigenerativa sia una versione diffusa e non sclerotizzante dell'iperplasia nodulare focale, in grado di coinvolgere l'intero fegato con noduli grossolanamente sferici di epatociti rigonfi, circondati da una rima di cellule atrofiche, in assenza di fibrosi. Tali modificazioni dell'architettura epatica possono sfuggire in ematossilina - eosina, per cui È opportuno richiedere una colorazione per il reticolo al fine di evidenziare l'alterazione strutturale.

#### **Carcinoma primitivo del fegato**

Di base esistono due tipi di carcinoma primitivo del fegato: uno È il carcinoma epatocellulare (HCC), il secondo, composto da epitelio duttale neoplastico, È il colangiocarcinoma. Globalmente i carcinomi primitivi del fegato costituiscono il tumore viscerale maligno più comune e in alcune popolazioni rappresentano il cancro più comune. I tentativi di chiarire la patogenesi dei carcinomi epatici primitivi devono tener conto della differenza fra le diverse popolazioni. Lo sviluppo della cirrosi sembra dare un contributo importante all'insorgenza di HCC, ma non È un requisito. Nessuno degli agenti associati ad HCC ha alcun legame con il colangiocarcinoma, che sembra essere influenzato solo da una precedente esposizione al Thorotrast e dall'infezione da parte del Opistorchis sinensis e dei suoi consimili. Gli HCC talora assumono una sfumatura verdastra quando sono composti da epatociti ben differenziati capaci di secernere la bile, mentre i colangiocarcinomi sono raramente macchiati di bile poiché l'epitelio biliare differenziato non sintetizza bile pigmentata. Qualunque sia la modalità di crescita gli HCC hanno una marcata propensione alla invasione vascolare. Una forma diversa di HCC È il carcinoma fibrolamellare, che insorge nei giovani dai 20 ai 40

anni, con egual incidenza tra uomini e donne, senza associazione con HBV, cirrosi o fattori di rischio e con prognosi nettamente migliore. I colangiocarcinomi ricordano gli adenocarcinomi che insorgono in altri distretti dell' organismo di cui possono esibire l' intero spettro di differenziazione morfologica. C' È la possibilità di ridurre in modo significativo la mortalità complessiva per HCC immunizzando le popolazioni ad alto rischio, cioè quelle che contraggono l' infezione in età giovanile, contro l' HBV.

#### Tumori metastatici

L' interessamento metastatico del fegato È di gran lunga più comune delle neoplasie primitive. Sebbene le neoplasie che più spesso producono metastasi epatiche sono quelle della mammella, dei polmoni e del colon, qualsiasi neoplasia maligna di qualunque distretto può metastatizzare al fegato, comprese le leucemie ed i linfomi. Spesso l' unica evidenza clinica È l' epatomegalia, a volte con nodularità sul bordo libero; se vengono colpiti punti strategici, ad esempio i dotti principali o nelle forme massive possono comparire ittero ed anomalo aumento degli enzimi epatici.

#### COLECISTI E VIE BILIARI EXTRAEPATICHE

##### Colelitiasi (calcolosi biliare)

Ci sono due tipi di calcoli biliari: in Occidente circa l' 80 % sono calcoli di colesterolo e contengono più del 50 % di colesterolo cristallino monoidrato. La percentuale che rimane È costituita da calcoli pigmentari, che risultano composti prevalentemente da bilirubinati di calcio. Quando la concentrazione di colesterolo eccede la capacità solubilizzante della bile, quando cioè si ha supersaturazione, il colesterolo non riesce più a rimanere disperso e si condensa intorno a cristalli solidi di colesterolo monoidrato. Perché si formino calcoli di colesterolo, devono concomitare le seguenti tre condizioni: 1) la bile deve essere supersatura di colesterolo, 2) la nucleazione deve essere cineticamente favorevole e 3) i cristalli di colesterolo devono rimanere nella colecisti abbastanza a lungo per organizzarsi in calcoli. I calcoli composti soprattutto da colesterolo sono radiolucidi, ma È sufficiente che il carbonato di calcio sia presente per un 10 - 20 % perché diventino radiopachi. I calcoli pigmentari sono grossolanamente classificati in neri e marroni; per la presenza di carbonati e fosfati di calcio, dal 50 al 75 % circa dei calcoli neri sono radiopachi. Sembra che i pazienti asintomatici diventino sintomatici in una percentuale dell' 1 - 3 % per anno e che tale rischio diminuisca con il passare del tempo. Occasionalmente la progressiva rimozione dei lipidi dal lume in una colecisti ostruita, ma non infiammata, può accumulare una secrezione mucinosa chiara, definita idrope o mucocele della colecisti.

##### Colecistiti

##### Colecistite acuta calcolotica

La colecistite acuta calcolotica È un' infiammazione acuta della colecisti, precipitata nel 90 % dei casi dall' ostruzione del colletto colecistico. La colecistite acuta calcolotica può esordire del tutto improvvisamente, rappresentando un' emergenza chirurgica oppure si può presentare con sintomi modesti che si risolvono senza intervento medico. La colecistite acuta calcolotica È inizialmente il risultato dell' irritazione chimica e della conseguente flogosi della parete colecistica in corso di ostruzione dell' efflusso biliare. In seguito alla stasi biliare le fosfolipasi della mucosa idrolizzano la lecitina biliare a lisolecitina che È tossica per la parete stessa. Anche le prostaglandine liberate nella parete della colecisti distesa contribuiscono alla infiammazione mucosa e transmurale, mentre la distensione e la aumentata pressione intraluminare possono compromettere il flusso ematico della mucosa. Tutti questi eventi avvengono in assenza di infezione batterica che può insorgere soltanto nel decorso successivo. Il trattamento di scelta È la rimozione chirurgica della colecisti patologica.



### Colecistite cronica

La colecistite cronica pu' costituire la sequela di attacchi ripetuti di colecistite acuta da lieve a severa, ma in molti casi si sviluppa in assenza apparente di acuzie precedenti. In circa un terzo dei pazienti, dalla bile si possono ottenere colture di batteri come Escherichia coli e gli enterococchi. L' intensificarsi della flogosi nella mucosa e la fusione delle fossette pu' dare luogo a cripte profonde epiteliali nello spessore della parete della colecisti e l' estroflessione dell' epitelio attraverso la parete (seni di Rokitanski - Ashoff) tende ad essere prominente.

### Carcinoma della colecisti

Il carcinoma della colecisti È il quinto carcinoma, in ordine di frequenza, del tratto digestivo, leggermente più comune nelle donne, più spesso nella settima decade di vita. I carcinomi della colecisti presentano due modalità di crescita: infiltrante e vegetante. La maggior parte dei carcinomi È costituita da adenocarcinomi, papillari o infiltranti, poco differenziati. Nel momento in cui queste neoplasie vengono scoperte, la maggior parte si È diffusa localmente e ha invaso il fegato; molte si sono invece estese al dotto cistico, ai dotti biliari adiacente ed ai linfonodi.

### Carcinoma dei dotti biliari extraepatici

Questa categoria comprende le neoplasie maligne dell' albero biliare extraepatico, fino a livello dell' ampolla di Vater. Il carcinoma dei dotti biliari È raro; ne viene colpita la stessa fascia di età dei carcinomi della colecisti, ma si osserva una lieve prevalenza nei maschi. Queste lesioni sono di solito piccole al momento della diagnosi; la maggior parte dei tumori si presenta come un nodulo solido e grigiastro nello spessore della parete dei dotti.

## PANCREAS

### Pancreatiti

#### Pancreatite acuta

Si definisce pancreatite acuta (o pancreatite interstiziale) un' affezione acuta che si presenta tipicamente con dolore addominale associato ad elevati livelli di enzimi pancreatici (specialmente amilasi e lipasi) nel sangue o nelle urine. Nella forma severa, detta pancreatite acuta emorragica o pancreatite necrotizzante, si osserva un' estesa steatonecrosi all' interno ed attorno al pancreas ed in altre sedi intraddominali, oltre ch' emorragie del parenchima stesso. Il processo patogenetico di base nella pancreatite acuta È rappresentata dalla proteolisi, dalla lipolisi e dall' emorragia, che a loro volta derivano dagli effetti distruttivi degli enzimi pancreatici liberati dalle cellule acinari.

- 1) ostruzione duttale: la continua secrezione pancreatica conduce ad un aumento della pressione intraduttale con rottura dei piccoli duttuli pancreatici, stravasamento della secrezione pancreatica nell' interstizio, attivazione degli enzimi digestivi e successiva pancreatite
- 2) danno delle cellule acinari: È un evento precoce nell' evoluzione di molte forme di pancreatite acuta; l' alcool, in particolare, pu' essere direttamente tossico verso le cellule acinari, con brusco rilascio intracellulare di enzimi digestivi.
- 3) alterato trasporto intracellulare di enzimi digestivi: È una alterazione più sottile, che consiste nell' inibizione della secrezione apicale in corso di pancreatite acuta alcool - indotta.

Le alterazioni principali sono la distruzione proteolitica del parenchima pancreatico, la necrosi dei vasi sanguigni con successiva emorragia, la steatonecrosi e una reazione infiammatoria di accompagnamento. Nella necrosi pancreatica severa È presente un quadro variegato con aree emorragiche blu - nerastre e grigio - biancastre di distruzione parenchimale, alternate a foci sparsi, biancastri ed argillosi, di steatonecrosi. Talora le aree liquefatte vengono delimitate dal tessuto fibroso con formazione di spazi cistici più o meno grandi detti ascessi pancreatici.

### **Pancreatite cronica**

Questa entità può essere più propriamente definita pancreatite cronica recidivante, poiché spesso rappresenta una distruzione progressiva del pancreas da parte di attacchi ripetuti di pancreatite acuta lieve o asintomatica. Esistono poi forme speciali di pancreatite cronica, come la pancreatite tropicale non alcolica e la pancreatite familiare ereditaria ad eziologia sconosciuta. La pancreatite cronica si distingue per la fibrosi irregolarmente distribuita, per il ridotto numero di acini, che appaiono inoltre più piccoli, con relativo risparmio delle isole del Langerhans e per la variabile ostruzione dei dotti pancreatici a diversi livelli. Macroscopicamente la ghiandola è di consistenza dura e presenta foci di calcificazione e calcoli pancreatici ben sviluppati; la formazione di pseudocisti è comune.

### **Tumori**

#### **Pseudocisti**

Le pseudocisti sono di gran lunga le più comuni e virtualmente derivano da una pancreatite acuta o cronica, per quanto anche un trauma addominale possa esserne responsabile. Queste cisti sono di solito solitarie e per lo più misurano da 5 a 10 cm di diametro; possono essere situate all'interno del parenchima pancreatico, ma più spesso si trovano in posizione adiacente. Le pseudocisti causano dolore addominale e, come complicazioni, emorragie e peritoniti; le pseudocisti sono in genere uniloculari, mentre la multilocularità suggerisce la ipotesi di una neoplasia cistica.

#### **Tumori cistici**

Alcuni sono multiloculati e ripieni di secrezione mucinosa (tumori cistici mucinosi), in analogia alla loro controparte ovarica. L'unico modo per differenziare la forma completamente benigna (cistoadenoma mucinoso), dalla corrispondente maligna (cistoadenocarcinoma mucinoso) è mediante la valutazione istologica dopo escissione chirurgica completa. Il tumore solido - cistico si osserva per lo più in giovani adolescenti.

#### **Carcinoma del pancreas**

Il termine carcinoma del pancreas indica la neoplasia maligna che deriva dalla porzione esocrina di questa ghiandola. Virtualmente tutti questi carcinomi insorgono dalle cellule duttali, giacché le cellule aciniche danno origine a meno dell'1% delle neoplasie maligne. Dal punto di vista macroscopico i carcinomi della testa del pancreas possono essere formazioni piuttosto piccole, che comportano una scarsa o modesta espansione del tessuto pancreatico. I carcinomi del corpo e della coda sono di solito più estesi al momento della diagnosi del tumore della testa del pancreas. Il fegato può essere interessato in modo vistoso da noduli tumorali che provocano una marcata epatomegalia. Dal punto di vista istologico, si tratta generalmente di adenocarcinomi scarsamente differenziati che tendono a formare strutture tubulari abortive o nidi di cellule e mostrano un aspetto di crescita aggressivo e severamente infiltrativo. Circa il 10% di queste neoplasie sono carcinomi adenosquamosi o presentano caratteristiche estremamente anaplastiche con un tipo di crescita sarcomatoide e con la formazione di cellule giganti. L'ittero è presente in circa il 90% dei pazienti con carcinoma della testa e nel 10 - 40% di quelli con carcinoma del corpo e della coda. La tromboflebite migrante, nota come sindrome di Trousseau, si osserva nel 10% dei pazienti ed è attribuibile a fattori aggreganti le piastrine e di procoagulanti.

#### **Tumori a cellule beta (insulinomi)**

Gli insulinomi sono i più comuni tumori insulari capaci di elaborare quantità di insulina sufficienti a provocare un'ipoglicemia clinicamente significativa. È nota una caratteristica triade clinica, costituita da: 1) acuzie di ipoglicemia che si manifestano per tassi ematici di glucosio inferiori a 50 mg / dl, 2) essenzialmente rappresentate da manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, quali confusione, stupore, perdita di coscienza e correlate in modo diretto con il digiuno e con l'attività fisica e 3) a pronta risoluzione con la somministrazione

orale o parenterale di glucosio. Gli insulinomi variano di dimensioni da lesioni così minuscole da essere difficilmente reperibili anche al tavolo di dissezione, a masse enormi del peso di circa 1500 grammi. È importante ricordare che esistono numerose cause organiche e funzionali, oltre alle lesioni delle cellule beta, che possono condurre ad ipoglicemia.

#### Sindrome di Zollinger - Ellison (gastrinoma)

I livelli sierici di gastrina sono elevati e, infatti, l' ipergastrinemia depone per la presenza precoce di un gastrinoma, prima che si sviluppi l' ulcera peptica. Circa il 60 % dei gastrinomi è maligno ed il 40 % è benigno: solo la diffusione ai linfonodi o le metastasi confermano la natura maligni dei primi.

#### Altri tumori rari a cellule insulari

I tumori a cellule alfa (glucagonomi) si associano ad incremento marcato dei livelli sierici di glucagone e ad una sindrome rappresentata da diabete mellito di grado lieve, un caratteristico eritema migratorio ed anemia. I tumori a cellule delta (somatostatini) si associano a diabete mellito, colelitiasi, steatorrea, ipocloridria e sono assai difficili da individuare preoperatoriamente. Il vipoma (tumore diarreoogeno a cellule insulari) induce una caratteristica sindrome costituita da diarrea acquosa, ipokaliemia e acloridria (detta sindrome WDHA) e causata dalla secrezione di polipeptide intestinale vasoattivo (VIP) da parte del tumore.

## SISTEMA IMMUNITARIO

### Malattie autoimmuni

È attualmente certo che una reazione immunitaria contro antigeni self - autoimmunità - È causa di molte malattie nei soggetti umani. Teoricamente vi sono almeno tre requisiti che devono essere soddisfatti perché un' affezione sia catalogabile come dovuta alla autoimmunità: 1) la presenza di una reazione autoimmune, 2) evidenze cliniche e sperimentali che tale reazione non è secondaria a un danno tissutale, ma ha un significato patogenetico primario e 3) l' assenza di un' altra causa ben definita della malattia stessa. La tolleranza immunologica è uno stato in cui l' individuo è incapace di sviluppare una risposta immunitaria verso un antigene specifico. La delezione clonale si riferisce alla perdita, nel corso della maturazione, dei linfociti T e B che reagiscono contro gli antigeni self. La anergia clonale si riferisce alla inattivazione funzionale, prolungata o irreversibile, di linfociti, indotta dall' incontro con antigeni, in certe condizioni determinate. La soppressione periferica indotta da cellule T è garantita dalle cellule T suppressor: queste cellule come linfociti T citotossici, sono CD8 +, ma si pensa che appartengano ad un diverso sottotipo. La tolleranza delle cellule T autoreattive è estremamente importante per prevenire le malattie autoimmuni. La patogenesi dell' immunità sembra coinvolgere fattori immunologici genetici e virali interagenti fra loro con complicati meccanismi che sono tuttora poco conosciuti. I meccanismi scatenanti nell' autoimmunità possono essere meglio compresi alla luce di quelli esposti per la tolleranza: essi possono essere causati dalla formazione di complessi fra antigeni self e farmaci o microrganismi (come nelle malattie emolitiche autoimmuni) o dalla parziale degradazione dell' autoantigene. Svariati agenti infettivi cross - reagiscono con tessuti umani attraverso i loro determinanti antigenici (epitopi delle cellule B).

### Lupus eritematoso sistemico

Si tratta di una malattia che, dopo un inizio che può essere acuto o insidioso, ha un andamento cronico, con miglioramenti e recidive, spesso febbrile, e causa danni soprattutto a pelle, articolazioni, reni e membrane sierose. Il difetto fondamentale nel LES è dato dalla mancanza di meccanismi regolatori che sostengono la self - tolleranza. Gli anticorpi anti - nucleari (ANA) sono diretti contro diversi antigeni nucleari e possono essere raggruppati in quattro categorie: 1) anticorpi contro il DNA, 2) anticorpi contro istoni, 3) anticorpi contro proteine non istoniche legate all' RNA e 4) anticorpi contro antigeni nucleolari. Il test della

immunofluorescenza per gli ANA È virtualmente positivo in ogni paziente con LES, per cui È un test molto sensibile, ma non È specifico, perchÈ pazienti con altre malattie autoimmuni frequentemente risultano positivi. Inoltre circa il 5 - 15 % degli individui normali presenta bassi livelli di questi anticorpi e l' incidenza aumenta con l' età. Sono virtualmente diagnostici del LES gli anticorpi diretti contro il DNA a doppia elica e contro il cosiddetto antigene Smith (Sm). La maggior parte delle lesioni viscerali È mediata da immunocomplessi (ipersensibilità di tipo III). Gli anticorpi diretti contro globuli rossi, globuli bianchi e piastrine mediano i loro effetti attraverso l' ipersensibilità di tipo II. Nei tessuti, i nuclei delle cellule danneggiate reagiscono con gli ANA, perdono la morfologia della cromatina e diventano omogenei per produrre i cosiddetti corpi LE o corpi ematosilinfili. La cellula LE, che si osserva facilmente in vitro, È collegata a questo fenomeno. Fondamentalmente, essa È un qualsiasi leucocita ad azione fagocitaria (neutrofilo o macrofago) che ha inglobato il nucleo denaturato di una cellula danneggiata. Riassumendo, il LES appare come una malattia complessa di origine multifattoriale, che deriva da interazioni fra fattori genetici, ormonali ed ambientali che agiscono di concerto per determinare l' attivazione delle cellule T helper e delle cellule B e che si manifesta con la secrezione di diversi tipi di autoanticorpi. In questa complessa trama ogni fattore puÓ essere necessario, per l' espressione clinica della malattia; l' importanza relativa di vari fattori puÓ variare da individuo ad individuo. I danni istologici si verificano con lesioni a livello della milza (a bulbo di cipolla), dei reni (nefrite lupica mesangiale). Nonostante la minima entità delle modificazioni istologiche, sono sempre presenti depositi granulari di immunoglobuline e complemento mesangiali. La glomerulonefrite proliferativa focale si osserva in circa il 20 % delle biopsie iniziali eseguite in questi pazienti; come dice il nome si tratta di una lesione focale che colpisce in genere meno del 50 % dei glomeruli e solo porzioni di un singolo glomerulo. La glomerulonefrite proliferativa diffusa È la piú seria delle lesioni renali nel LES e si presenta nel 35 - 40 % dei pazienti sottoposti a biopsia. Le lesioni anatomiche sono dominate dalla proliferazione delle cellule endoteliali, mesangiali e talora epiteliali, che producono in alcuni casi semilune epiteliali che riempiono lo spazio di Bowman. La glomerulonefrite membranosa si verifica nel 15 % dei pazienti ed È la denominazione data alla patologia glomerulare in cui le principali alterazioni istologiche consistono in un diffuso ispessimento delle pareti dei capillari. Nei pazienti col LES sono frequenti anche alterazioni nell' interstizio e nei tubuli, specialmente in associazione con glomerulonefrite proliferativa diffusa. Nella cute, l' esposizione alla luce solare scatena o accentua l' eritema. Lo interessamento delle articolazioni È frequente e la lesione tipica È una sinovite non erosiva e poco deformante. Il LES causa anche pericardite ed interessamento di altre cavità sierose: la infiammazione di membrane sierose di rivestimento puÓ essere acuta, subacuta o cronica. L' interessamento del sistema cardiovascolare si manifesta principalmente sotto forma di pericardite; l' endocardite verrucosa non batterica prende la forma di depositi verrucosi singoli o multipli irregolari di 1 - 3 mm, su ognuna delle valvole cardiache e in particolare su entrambe le superfici dei lembi valvolari. La milza puÓ essere moderatamente ingrandita; lo ispessimento della capsula e l' iperplasia dei follicoli sono frequenti. La pleurite ed i versamenti pleurici sono le manifestazioni polmonari piú frequenti, che colpiscono quasi il 50 % dei pazienti. Come già detto, gli anticorpi contro il DNA a doppia elica e l' antigene Sm sono considerati virtualmente diagnostici del LES. Le piú frequenti cause di morte sono la insufficienza renale e le infezioni intercorrenti, seguite da malattie diffuse del SNC. Sebbene molti organi vengano colpiti, l' interessamento a livello renale e del sistema nervoso centrale È decisamente poco frequente.

### Malattia di Sjogren

La sindrome di Sjogren È un' entità clinico - patologica caratterizzata da secchezza degli occhi (cheratocongiuntivite secca) e della bocca (xerostomia), provocata dalla distruzione, mediata immunologicamente, delle ghiandole lacrimali e salivari. In sintesi, la sindrome di Sjogren È associata a diversi autoanticorpi, sebbene lo spettro non sia vasto come nel LES. L' anti - SS - A e l' anti - SS - B sono i due anticorpi piú frequenti; per questo essi sono considerati importanti markers sierologici di questa malattia. L' aspetto istologico piú precoce

nelle ghiandole salivari maggiori e minori È l' infiltrato linfocitario periduttale e perivascolare. Diversamente dal LES, nella sindrome di Sjogren le lesioni glomerulari sono estremamente rare. Tuttavia si osservano spesso difetti della funzione tubulare, tra cui acidosi tubulare renale, uricosuria e fosfaturia, associate ad un quadro istologico di nefrite tubulointerstiziale. La biopsia del labbro (per esaminare le ghiandole salivari minori) È essenziale per la diagnosi di sindrome di Sjogren.

#### Sclerosi sistemica (sclerodermia)

BenchÈ il termine sclerodermia sia ormai di uso corrente, questa malattia viene più correttamente chiamata sclerosi sistemica, in quanto È caratterizzata da un' eccessiva fibrosi in tutto il corpo. In sintesi, la sclerosi sistemica È associata ad un' eccessiva fibrosi, ad alterazioni microvascolari e ad una varietà di alterazioni immunologiche. Sebbene gli antigeni che attivano la risposta (auto -) immunitaria non siano stati identificati, È stato postulato che i meccanismi immunologici conducano alla fibrosi sia elaborando citochine che attivano i fibroblasti, sia danneggiando i piccoli vasi o in ambedue i modi. La maggioranza dei pazienti presenta un' atrofia diffusa sclerotica della pelle, che inizia di solito nelle dita e nelle regioni distali delle estremità superiori e si estende prossimalmente fino a interessare gli arti superiori, le spalle, il collo e la faccia. Il tratto alimentare È colpito in più della metà dei pazienti; si puÓ avere una progressiva atrofia con sostituzione fibrosa della parete muscolare ad ogni livello del tubo digerente, ma la maggior gravità si ha nell' esofago. La infiammazione della sinovia, associata ad ipertrofia ed iperplasia dei tessuti molli sinoviali, È comune negli stadi precoci; successivamente si instaura la fibrosi. Lesioni renali interessano due terzi dei pazienti con sclerosi sistemica; le più evidenti sono quelle a carico della parete dei vasi. Le arterie interlobulari (diametro 150 - 500  $\mu$ m) mostrano un ispessimento della intima per deposizione di materiale mucinoso o finemente collageneo. I polmoni sono interessati in più del 50 % dei pazienti con sclerosi sistemica; puÓ comparire una fibrosi diffusa interstiziale e alveolare con vario grado di ispessimento fibroso dei piccoli vasi polmonari. Le perdite con versamento e la fibrosi miocardica, assieme all' ispessimento delle arteriole intramiocardiche, si verificano in un terzo dei pazienti.

#### Miopatie infiammatorie

Le miopatie infiammatorie comprendono un gruppo raro ed eterogeneo di disordini caratterizzati da un danno forse mediato immunologicamente e da infiammazione dei muscoli scheletrici. In questa categoria sono comprese tre affezioni relativamente distinte: la dermatomiosite, la poliomiosite e la miosite da corpi inclusi. Nella dermatomiosite la classica eruzione prende la forma di un' area colorita, lilla o eliotropa della palpebra superiore con edema sopraorbitario. L' astenia muscolare si instaura lentamente, È bilateralmente simmetrica e tipicamente colpisce dapprima i muscoli prossimali. L' infiltrato infiammatorio nella dermatomiosite È prevalentemente localizzato intorno ai piccoli vasi ematici e nel tessuto connettivo del perimisio. Nella poliomiosite la distribuzione dello interessamento simmetrico dei muscoli prossimali È simile a quella osservata nella dermatomiosite, ma manca lo interessamento cutaneo. In questa condizione, causata da danno diretto alle miofibre da parte delle cellule T CD8 +, le cellule infiammatorie sono osservabili nell' endomisio. La miosite da corpi inclusi inizia con l' interessamento dei muscoli distali, specialmente gli estensori del piede e i flessori delle dita. Inoltre la debolezza muscolare puÓ essere asimmetrica. L' aspetto diagnostico di questa malattia È la presenza di vacuoli con un orletto periferico, che si osservano soltanto su sezioni al congelatore.

#### Malattia connettivale mista (MCTD)

Questo termine fu coniato nel 1972 per descrivere la malattia osservata in un gruppo di pazienti identificati clinicamente per la coesistenza di aspetti suggestivi di LES, poliomiosite e sclerosi sistemica e, sierologicamente, per la presenza di alti titoli di anticorpi diretti contro una ribonucleoproteina contenente U1RNP.



## Amiloidosi

L' amiloide È una sostanza proteica patologica che si deposita tra le cellule in vari tessuti ed organi del corpo, in un' ampia varietà di situazioni cliniche. Con il microscopio ottico, in colorazioni tissutali standard, l' amiloide appare come un materiale extracellulare amorfo, eosinofilo, ialino che, accumulandosi in maniera progressiva, circonda le cellule adiacenti e produce atrofia da compressione di queste. L' amiloidosi non va considerata come una singola malattia; piuttosto essa rappresenta un gruppo di malattie che hanno in comune la deposizione di proteine di aspetto simile. Al microscopio elettronico si vede che l' amiloide È formata da fibrille non ramificate, di lunghezza non definita, con diametro approssimativamente di 7,5 - 10 nm. Delle 15 forme biochimicamente distinte di proteine dell' amiloide che sono state identificate, due sono le più comuni: una chiamata AL (amyloid light chain) deriva dalle plasmacellule (immunociti); l' altra, indicata come AA (da amyloid associated) È una proteina unica non immunoglobulinica sintetizzata dal fegato. Una forma mutante della transtiretina (una comune proteina sierica) e i suoi frammenti vengono depositati in un gruppo di malattie che sono chiamate polineuropatie amiloidi familiari. Come notato in precedenza, la diagnosi istologica di amiloide si basa quasi esclusivamente sulle caratteristiche tintoriali di questa sostanza. La tecnica di colorazione più comunemente usata utilizza il Rosso Congo che, a luce ordinaria, conferisce ai depositi di amiloide un colore rosa o rossastro. In luce polarizzata, l' amiloide colorata con Rosso Congo mostra una birifrangenza verde. La amiloidosi del rene È la forma più frequente e potenzialmente più grave di interessamento di organo. Nella maggior parte delle casistiche riportate, la amiloidosi renale costituisce la principale causa di morte. L' amiloidosi della milza pu' essere macroscopicamente non apprezzabile o causare splenomegalia moderata o addirittura marcata (fino a 800 g). Anche per quanto riguarda il fegato i depositi possono essere macroscopicamente non evidenti o causare epatomegalia da moderata a marcata. L' amiloide si deposita prima negli spazi di Disse, poi si estende progressivamente al parenchima adiacente ed ai sinusoidi. L' amiloidosi del cuore pu' verificarsi in qualsiasi forma di amiloidosi sistemica, ma molto più frequentemente in soggetti con malattie di derivazione immunocitaria. In qualche paziente essa rappresenta un interessamento isolato d' organo e quasi invariabilmente si tratta di pazienti al di sopra dei 70 anni (amiloide dello invecchiamento). I depositi nodulari a livello linguale possono causare macroglossia, dando origine alla forma denominata amiloidosi tumorale della lingua.

## Rigetto dei trapianti

Il rigetto dei trapianti dipende dal fatto che il tessuto innestato viene riconosciuto dall' ospite come estraneo. Il ruolo critico delle cellule T nel rigetto dei trapianti È stato documentato sia nell' uomo, sia negli animali da esperimento. BenchÈ non vi sia alcun dubbio che le cellule T siano determinanti nel rigetto dei trapianti d' organo, anche gli anticorpi evocati contro gli alloantigeni possono essere mediatori del rigetto. Questo processo pu' presentarsi in due forme. La prima, rigetto iperacuto, avviene quando il ricevente possiede anticorpi antidonatore preformati nella sua circolazione. In riceventi non sensibilizzati dagli antigeni del tessuto trapiantato, l' esposizione degli antigeni HLA delle classi I e II del donatore pu' indurre la formazione di anticorpi. Le alterazioni morfologiche di questi vari quadri saranno descritte in relazione ai trapianti renali. Alterazioni simili si riscontrano in qualunque altro organo trapiantato vascolarizzato. Nel rigetto iperacuto si osservano depositi di immunoglobuline e di complemento sulla parete vasale e la microscopia elettronica dimostra la presenza di lesioni iniziali a carico dell' endotelio. Queste lesioni iniziali testimoniano lo avverarsi di una reazione antigene - anticorpo a livello dell' endotelio vasale. Il rigetto acuto avviene qualche giorno dopo il trapianto nel paziente non trattato o pu' avere luogo anche mesi e anni più tardi, dopo che l' immunosoppressione È stata attuata e poi terminata. Il rigetto acuto su base cellulare si vede spesso nei primi mesi dopo il trapianto ed È per lo più accompagnato da un' improvvisa comparsa di segni clinici di scompenso renale. La vasculite acuta da rigetto si vede per lo più nei primi mesi dopo il trapianto oppure alla interruzione della terapia immunosoppressiva. Più comune di questa forma acuta di vasculite È la

cosiddetta vasculite subacuta che pure si vede spesso nei primi mesi dopo il trapianto. Le lesioni arteriose sono caratteristiche: le alterazioni più evidenti sono a carico dell' intima che È ispessita per la presenza di un cuscinetto di fibroblasti proliferanti, miociti, macrofagi vacuolizzati, che porta frequentemente al restringimento o all' obliterazione del lume vasale. I pazienti con rigetto cronico presentano un graduale aumento, in un periodo da 4 a 6 mesi, della creatinina nel siero. Le alterazioni vascolari consistono una marcata fibrosi intimale, soprattutto nelle arterie corticali, lesione che rappresenta probabilmente lo esito dell' arterite proliferativa descritta negli stadi acuti o subacuti.

tratto da <http://welcome.to/medicina>

**Questi appunti sono stati inviati da utenti alla redazione del portale [www.universinet.it](http://www.universinet.it). Se questi appunti sono tuoi e non vuoi più che siano pubblicati, oppure se hai riscontrato degli errori, contattaci all'indirizzo email: [problemi@universinet.it](mailto:problemi@universinet.it).**

**Se anche tu vuoi condividere i tuoi appunti con la community del portale, inviaceli all'indirizzo: [appunti@universinet.it](mailto:appunti@universinet.it)**

