

Prosecuzione ideale della Patologia Generale.

Fisiopatologia dei vasi sanguigni

Si dividono in due categorie:

- **Restringtonenti (stenosi):** Che possono essere improvvisi o cronici
- **Indebolimento delle pareti dei vasi (aneurismi):** Dilatazione/rottura.

Arteriopatie:

Si possono avere ostruzioni organiche o funzionali ed aneurismi.

Si hanno patologie localizzate o di natura sistemica.

Esempi

Patologia degenerativa delle arterie di medio e grosso calibro: **displasia fibro-muscolare**. Eziologia non chiarissima, probabilmente coinvolta componente genetica. Iperplasia e fibrosi della tonaca media della parete vascolare. Si creano alterazioni focali di inspessimento della parete ed ostruzione del lume. Induce effetti ipertensivi a monte (lui dice anche a valle) e quindi aneurismi a “collana di perle” a monte e a valle.

Sclerosi sistemica: Patologia su base autoimmune, ci sono dei loci associati alla predisposizione genetica. Si ha l’attivazione delle cellule CD4 che stimolano le cellule muscolari a produrre matrice connettivale tramite citochine. Fenomeno di Raynaud.

Per capire l’eziopatogenesi si deve indagare al livello cellulare, nell’ultimo esempio si deve ricercare nella capacità delle cellule muscolari lisce di sintetizzare matrice.

L’endotelio vascolare si attivano in condizioni diverse da quelle fisiologiche normali, purtroppo molte condizioni perturbano questi parametri causando l’attivazione endoteliale producendo alterazioni.

Componenti cellulari coinvolte nelle patologie vascolari:

Cellule endoteliali:

Il flusso fisiologico laminare genera due forze sulla parete vascolare: shear parallelo al flusso e pressione applicata perpendicolarmente alla superficie, in caso di flusso turbolento si generano stress anomali.

In corrispondenza delle curvature e delle biforcazioni sono presenti moti turbolenti anche in condizioni fisiologiche. Ad esempio nell’aorta si osservano cellule endoteliali allungate nella direzione del flusso dove il flusso si presenta laminare, e cellule più rotondeggianti “a ciottolato” dove il moto è turbolento.

Nelle cellule, spesso associate alla matrice, esistono molecole capaci di rilevare stress meccanici e di trasdurli in un segnale biochimico. Tali vie di segnalazione hanno la capacità di influenzare il ciclo vitale della cellula e la sua espressione genica.

Le cellule endoteliali in corrispondenza dei flussi turbolenti hanno una produzione di NO più bassa e livelli di P65 più alti, sono già in condizioni fisiologiche più pronte a progredire verso stati patologici, ad esempio sviluppo di placche aterosclerotiche.

Teoria dello Shear stress set point:

A seconda della posizione le cellule endoteliali hanno meccanismi organizzati diversamente per avere una tolleranza al flusso turbolento differente (sensibilità diversa agli stress).

Effetti del fumo di sigaretta:

Influenzano l’endotelio tramite:

- Composti aromatici policiclici.
- ROS
- Metalli (Al, Pb, Cd, Cu, Ni) che possono produrre direttamente stress ossidativo oppure interagire con le proteine ed alterarne la funzione.

La produzione di ROS può essere dovuta ad un aumento delle reazioni redox, all’aumento della NADPH ossidasi oppure al disaccoppiamento della eNOS che invece di produrre NO rilascia ROS.

L’endotelio si attiva anche in condizioni di acidosi (es. metabolica ma soprattutto tissutale, indotta ad esempio dal danno da ischemia e riperfusione).

Il contatto con alti livelli di acidi grassi o colesterolo attiva alterazioni del fenotipo.

Continua e protratta attivazione endoteliale può far passare la situazione da compensazione a vera e propria disfunzione, che può arrivare fino alla morte della cellula endoteliale.

Cellule muscolari vascolari:

Cellule mesenchimali che si possono comportare da fibroblasti quindi proliferare, muoversi e sintetizzare collagene, elastina, proteoglicani, ecc...

In condizioni di stress della parete vascolare si osserva un processo detto “stereotipato” ovvero l’**ispessimento intinale** che parte dall’attivazione endoteliale disfunzionale, migrazione delle cellule muscolari nella tonaca intima e loro proliferazione seguita da produzione di matrice.

Transdifferenziamento: Transizione funzionale delle cellule muscolari che diventano miofibroblasti sotto lo stimolo di elementi profibrogenici.

Aterosclerosi:

In realtà si tratta di una famiglia di manifestazioni patologiche.

1. **Arteriosclerosi:** Si divide in iperplastica e ialina, associati di solito al diabete, ipertensione e invecchiamento. Nell’**arteriosclerosi di tipo ialino** si ha un accumulo di proteine plasmatiche (fortemente causato da alterazioni della permeabilità endoteliale) o della matrice nella tonaca intima dell’arteriola con stenosi del lume del vaso. Causato da stress ipertensivo o diabete. Nell’altro caso, quello **iperplastico** si ha una proliferazione anomala delle fibrocellule muscolari lisce. Si va incontro a necrosi fibrinoide. (patologia necrotizzante della parete cellulare).
2. **Sclerosi calcifica della tonaca media:** processo associato alla calcificazione della tonaca media. Il bersaglio non sono più arteriole ma arterie di grosso calibro, eziopatogenesi non chiara, associata a invecchiamento e disfunzioni renali.
3. **Aterosclerosi:** Inspessimento della tonaca intima dei vasi arteriosi, presenza di tipiche **placche ateromatose o ateromi** (poltiglia di detriti cellulari), malattia degenerativa progressiva, interessa solo le arterie di medio e grosso calibro, dove lo stress pressorio è maggiore.

Il processo degenerativo inizia presto e dura anni, negli stadi iniziali prende il nome di stria lipidica, ed è un accumulo di colesterolo nelle cellule endoteliali.

Un fattore di rischio per la aterosclerosi è il sesso maschile, si pensa a causa dei livelli di estrogeni.

Ipercolesterolemia:

Possono essere causate da una mutazione del recettore per le LDL, in mancanza di captazione le LDL rimangono circolanti, si genera un circolo vizioso perché quando è captata una LDL viene rilasciato colesterolo che inibisce la sintesi di colesterolo. Se la captazione non funziona viene a mancare il feedback negativo.

Può aumentare anche in caso di mutazione dell’apolipoproteina E.

Eccesso di colesterolemia porta a ateromi (accumulo nella parete vascolare) e xantomi (accumulo a livello del connettivo, derma e tendini).

Quando si accumulano LDL in posizioni non fisiologiche (ad esempio l’interstizio che ha caratteristiche più ossidanti rispetto al plasma) tendono ad ossidarsi e vengono riconosciute come DAMPs.

Le HDL lavorano per rimuovere colesterolo dalle pareti arteriose.

Fattori genetici che influenzano l’aterosclerosi: oltre 200 loci coinvolti, tra cui recettori, rimodellamento vascolare, ecc...

I fattori di rischio si possono far risalire a processi di natura infiammatoria o a disturbi della concentrazione di lipoproteine.

Iperomocisteinemia

Intermedio nella interconversione tra cisteina e metionina, le reazioni di conversione dipendono da cofattori vitaminici, nello specifico B6, B12 e folato.

Tra le cause si possono avere alterazioni degli enzimi o carenze dei cofattori, difetti nello smaltimento (insufficienza renale), patologie neoplasiche, ecc...

L'omocisteina ha un gruppo redox attivo che può andare incontro a reazioni di auto-ossidazione, attivare NAPH-ossidasi, disaccoppiamento NOS, che forma ROS invece che NO.

L'omocisteina può legare NO, con l'effetto complessivo di ridurre il NO circolante, ne derivano proliferazione delle cellule muscolari lisce ed attivazione piastrinica.

Contemporaneamente l'arginina è convertita in un intermedio che è poi degradato da un'idrolasi, tale idrolasi è inibita dalle condizioni ossidative portando ad accumulo dell'intermedio, il quale a sua volta inibisce la sintesi di NO.

Nel complesso l'iper-omocisteinemia porta a riduzione della disponibilità di NO.

Lp(A):

Derivato delle LDL modificate tramite legame dell'APO-B100 con una molecola di APO-A.

L'APO-A legata all'LDL ha una coda di lunghezza variabile di composizione varia, più è lunga questa coda più è facile che la Lp(A) rimanga bloccata dentro all'epatocita. La lunghezza della coda di APO-A dipende da polimorfismi genetici.

I livelli di APO-A sono correlati a malattia coronarica o cerebrovascolare indipendentemente dai livelli di LDL e di colesterolo.

La coda di APO-A è simile al plasminogeno, inibendo il processo di fibrinolisi.

Inoltre Lp(A) sembra più prona ad andare incontro a fenomeni ossidativi.

Patologie come diabete, alcolismo, nefrosi (vedi Pompella) o ipotiroidismo facilitano lo sviluppo di aterosclerosi.

Com fa l'ipotiroidismo ad essere associato a dis-lipoproteinemia?

Nelle condizioni di alterato metabolismo dovuto ad ipotiroidismo sembra esserci alterazione dei recettori per le LDL che porta ad ipercolesterolemia atipica. Non si sa se sono dovute a regolazioni anomale o ad eccessivi livelli di TSH che attivano processi cellulari non presenti in condizioni fisiologiche.

Associazione ad estrogeni:

Gli estrogeni possono modulare funzioni cellulari legate all'ispessimento della parete vascolare (Duh) aiutando a mantenere una condizione fisiologica. Nel lungo termine però favoriscono processi pro-infiammatori. Tuttavia somministrando estrogeni a donne in menopausa non cambia il loro rischio cardiovascolare, non può essere esclusa dipendenza dal dosaggio o dall'età di inizio della terapia.

Patogenesi dell'aterosclerosi

Modello della "reazione al danno" l'endotelio attivato è più permeabile e può far passare più facilmente lipoproteine verso gli strati sottostanti, nello spazio sottoendoteliale non si trovano tutti gli agenti antiossidanti che sono nel plasma, inoltre l'endotelio attivato sta producendo ROS che passano nello spazio sottoendoteliale. Le LDL nello spazio sottoendoteliale si ossidano.

Riassumendo:

Endotelio attivato → aumento di permeabilità → extravasazione di LDL → accumulo di LDL ossidate e leucociti nell'intima → in qualche modo proliferano le fibrocellule muscolari.

All'inizio la malattia aterosclerotica si presenta come strie lipidiche.

Nell'intima i macrofagi fagocitano le LDL ossidate che sono difficili da degradare, tendono quindi ad accumulare colesterolo nel citoplasma e degenerano in cellule schiumose, se muore sversa all'esterno tutto il contenuto di colesterolo ossidato. Inizia un processo di attivazione linfocitaria e fagocitaria.

Nell'intima stanno migrando cellule muscolari dalla media che vanno incontro a trans-differenziazione diventando fibroblasti ed assumono attività fagocitaria diventando anch'esse cellule schiumose.

Nella placca matura il danno tissutale induce processo infiammatorio, contemporaneamente le fibrocellule muscolari producono matrice nel tentativo di riparazione.

Nella tonaca intima si distingue un core necrotico rivestito da matrice prodotta nel tentativo di riparazione (cappuccio fibroso).

La placca accumula sempre più materiale necrotico restringendo il lume del vaso. Il restringimento del lume disturba il flusso ematico che diventa turbolento e a sua volta produce alterazioni endoteliali (circolo vizioso).

Tra i fattori che lo stress meccanico produce nella parete vascolare c'è la modulazione del differenziamento delle staminali della parete (tramite meccano-recettori). Le cellule staminali in condizioni di flusso laminare vengono indirizzate verso il differenziamento endoteliale, mentre il flusso turbolento ed i mediatori di infiammazione portano le cellule staminali a differenziarsi in fibroblasti.

Le LDL ossidate in realtà hanno varia natura: si possono avere ossidazioni a carico dei trigliceridi, della componente proteica, del colesterolo, ecc... A seconda della componente ossidata hanno effetti differenti. Le LDL ossidate attivano i macrofagi che proliferano (principale contributo al processo infiammatorio) e presentano l'antigene causando la produzione di anticorpi anti-LDL ossidate.

I macrofagi si differenziano in vari fenotipi: quelli che hanno attività fagocitaria (M1) si trovano per lo più al centro della placca, all'esterno si trovano più macrofagi M2, che tentano di riparare il tessuto.

Tipologie di placche:

Da un punto di vista morfologico si possono avere placche eccentriche (solo da un lato della parete) oppure concentrica (che interessa tutta la parete).

Placca vulnerabile: Condizione infiammatoria molto attiva, core necrotica grossa che preme contro il cappuccio fibroso, risente delle alterazioni di flusso.

Placca stabile: Core con infiammazione più debole, meno prona a rompersi.

Nella placca instabile si ha più probabilità di rottura o di morte endoteliale con esposizione di molecole sottoendoteliali altamente trombogeniche.

Erosione: perdite di endotelio, cascata coagulativa, trombosi, può diventare embolia se si staccano frammenti.

Fissurazione: rottura del cappuccio fibroso, sversamento del core necrotico in circolo, materiale altamente infiammatorio e trombogenico, embolia.

Non è infrequente che il trombo sia incluso nella parete arteriosa, ulteriore restringimento del lume del vaso.

All'interno della placca si possono formare precipitazioni di calcio oppure nuovi vasi sanguigni, molto permeabili e fragili, iniziano a far accumulare nella placca anche eritrociti ed elementi figurati del sangue (emorragia intra-placca). La spinta all'angiogenesi è data dall'ipossia, causata dall'ispessimento della tonaca intima che impedisce il passaggio di ossigeno dal lume.

Altro danno dovuto all'ipossia della tonaca media è la vasodilatazione e cedimento della parete vasale (aneurisma).

Anche la fissurazione può indurre emorragia intraplacca, stavolta dal lume del vaso, rendendo la placca più prona alla rottura.

Trombosi e aneurismi sono in realtà gli stadi terminali della malattia aterosclerotica, nelle prime fasi è del tutto asintomatica.

In caso di placca instabile si può avere trombosi/embolia, nel caso di patologia coronarica ad esempio si ha angina stabile, instabile e nei casi più gravi infarto del miocardio.

In caso di placca stabile il restringimento del lume può tradursi in occlusione completa in presenza di fattori pro-vasocostrittori (fattori dell'infiammazione oppure catecolamine), ad esempio infarto del miocardio a seguito di forti emozioni.

Le vene possono andare incontro a processi aterosclerotici ma le loro condizioni sono molto meno critiche rispetto al circuito arterioso, diventa evidente in caso di bypass coronarico, quando si usa un tratto di vena come donatore, nel tempo si può avere degenerazione aterosclerotica anche nel tratto trapiantato.

Cosa distingue una placca vulnerabile?

- Volume relativamente elevato.

- Rimodellamento verso l'esterno.
- Grande nucleo lipidico composto da cristalli di colesterolo.
- Infiammazione. (molto importante).

Aneurismi

Dilatazione patologica circoscritta di tutta la parete di un vaso sanguigno. Di natura congenita o acquisita.

Si dividono in sacciformi se interessano solo una parte della parete o fusiformi se interessano tutta la circonferenza. Spesso la causa è un deficit funzionale delle cellule muscolari lisce. Se invece la causa è un'alterata produzione di fibre collagene si può ricondurre a patologie ereditarie della produzione/maturazione del collagene. Anche lo scorbuto (carenza di vitamina C) può causare cedimento della parete vascolare. Aterosclerosi, ipertensione, infezioni possono causare stato di infiammazione e stress ossidativo che portano a polimorfismi delle metalloproteasi e produzione di citochine che inducono apoptosi delle VSMC (???) e alterata sintesi della matrice extracellulare.

Quando si hanno patologie che interessano le arteriole (come ad esempio i vasa vasorum) si può produrre carenza di apporto di sangue alla parete dei grossi vasi e quindi i problemi già visti con l'aterosclerosi. Es. arteriolosclerosi (ispessimento delle pareti delle arteriole).

Infezioni sia batteriche che fungine possono produrre dilatazioni aneurismatiche in un'arteria di grosso calibro tramite infiammazione-stress ossidativo ecc... oppure tramite liberazione di trmbi settici che occludono i vasa vasorum. Possono esserci infezioni tissutali che si espandono alla parete dei vasi adiacenti. Possono esserci risposte anticorpo-mediate in caso di captazioni di complessi immuni da parte delle cellule endoteliali. Indipendentemente dalla causa si ha perdita di funzionalità delle cellule muscolari della parete. Quando la parete si assottiglia non riesce più a contrastare la pressione luminale e si allarga sempre più fino alla eventuale rottura.

I fattori di rischio sono importati soprattutto per la progressione della dilatazione. La rottura è l'esito peggiore ma si possono avere danni anche senza, ad esempio danni ischemici causati dalla compressione che la dilatazione applica sulle strutture circostanti.

Si parla di aneurisma solo quando si ha assottigliamento della parete. Va distinto da altre condizione, come le dissecazioni: infiltrazioni di sangue nella tonaca intima che può espandersi fino a formare un "falso canale" che in caso di cronicizzazione si riveste di cellule endoteliali e nei casi migliori sbocca di nuovo nel lume. Può degenerare con conseguenze molto gravi, come ad esempio il tamponamento cardiaco.

Pseudoaneurismi: Cedimento della parete del vaso (non assottigliamento) con accumulo di ematoma perivascolare contenuto dal tessuto perivascolare o dalla tonaca avventizia del vaso.

Flebopatie

Si possono avere problemi di natura occlusiva (trombosi) o di natura dilatativa (varici).

Varici: facilitate da prolungata stazione eretta, obesità o gravidanza. Aumento della pressione venosa, insufficienza valvolare e dilatazione. Il flusso diventa turbolento, attivazione endoteliale, viene facilitata la stasi e diventa probabile la trmbosi e quindi la manifestazione ischemica.

Le sedi più diffuse sono gli arti inferiori (vene superficiali) oppure in caso di ipertensione portale i sistemi che drenano nella vena porta, es. vene esofagee. È abbastanza raro che le vene superficiali generino emboli ma può succedere.

Trombosi venosa profonda: Possono essere causate dalle stesse cause delle varici, da difetti nella cascata coagulativa, stasi, traumi e malattie infiammatorie, sindrome paraneoplastica, anemia falciforme, età avanzata.

Fisiopatologia dell'emostasi e del circolo

Deficit del sistema emostatico → manifestazioni emorragiche.

Eccessiva attività del sistema emostatico → manifestazioni trombotiche.

Cause dell'emorragia: trauma, eccesso di fibrinolisi, alterazione delle piastrine, deficit di coagulazione, fragilità vascolare (non ai livelli dell'aneurisma, qui si parla di emorragie più contenute).

- Cause dovute alla fragilità vascolare: sepsi o endocarditi infettive inducono sepsi con conseguenti vasculiti (possono essere prodotti dai patogeni stessi o dalla reazione del sistema immunitario in risposta all'infezione) e CID.

La vsclite può anche essere dovuta a reazioni a farmaci.

Un caso particolare è la porpora di Schonlein-Henoch di solito di origine virale, caratterizzata da accumulo di materiale contenete IgA.

La fragilità vascolare può essere dovuta ad amiloidosi. L'amiloidosi si deposita nell'interstizio ma principalmente in sede perivascolare, perché è necessario che siano presenti proteine che facilitino l'assemblaggio di fibrille amiloidi, queste proteine si trovano nella tonaca avventizia dei vasi. Porpore si possono produrre anche nella sindrome di Cushing a causa dell'accelerata degradazione proteica (sono degradate anche le proteine che formano la parete dei vasi).

Cause genetiche: **Teleangectasia emprragica ereditaria:** Polimorfismi di BMP9 o mutazioni del recettore che (???) producono fragilità vascolare.

- Cause di origine emostatica:
 - Trombocitopenie da diminuita produzione: Cause varie, dalle malattie ereditarie alle carenze vitaminiche. Tra le piastinopenie di base genetica si possono avere anche difetti del citoscheletro (problemi nella frammentazioni dei megacariociti). Es. **Anomalia di May-Hegglin**, collegata alla catena pesante 9 della miosina, si presenta con mega-trombocitopenia. Altra malattia genetica che causa trombocitopenia è la **Sindrome di Wiskott-Aldricht**, deficit di proteina WASP che si presenta con microtrombocitopenia ed immunodeficienza.
 - Trombocitopenie da aumentata distruzione:
 - Porpora immune trombocitopenica: autoanticorpi contro GpIb e GpIIb che portano ad attivazione del complemento (lisi intravascolare), opsonizzazione. Si presenta in due forme: forma cronica generalmente benigna e forma acuta che può produrre emorragie cerebrali. Nel caso di HIV (???) la trombocitopenia è molto più grave perché può infettare direttamente i megacariociti.
 - Trombocitopenia da farmaci: es. eparina, che riduce l'aggregazione piastrinica e può complessarsi con PF4 formando un complesso PF4-eparina che può indurre risposta immune. Si ha trombocitopenia ma laddove le piastrine si aggregano ed attivano si rischia trombosi.
 - Attivazione del complemento e lisi diretta (emoglobinuria parossistica notturna).
 - Trombocitopenie da aumentato consumo: es. porpora trombotica porpocitopenica e sindrome emolitico-uremica. Spesso si associano a forme di anemia emolitica a causa dei microtrombi diffusi che danneggiano gli elementi figurati al loro passaggio.
 - **Porpora trombotica trombocitopenica:** In condizioni normali enzimi proteolitici mantengono i multimeri di fattore di Von Willebrand di dimensioni ridotte, quando uno di questi enzimi manca (ADAMTS13) per difetti genetici o per reazioni autoimmuni, il fattore VW si aggrega in complessi ad alto peso molecolare che producono forte attivazione piastrinica.
 - **Sindrome emolitico-uremica:** Gastroenteriti emorragiche da E. coli o Shigella dysenteriae producono tossine a livello del tratto intestinale che vengono immesse in circolo e producono attivazione endoteliale con produzione di trombi i quali colpiscono principalmente il microcircolo renale. Seguono emolisi, ematuria, uremia e piastrinolisi.
 - Alterata distribuzione nell'organismo: sequestro splenico

All'opposto delle trombocitopenie ci sono le **trombocitosi**, che si dividono in primitive o secondarie.

Tra le primarie si hanno le sindromi mieloproliferative. Tra le secondarie emorragie, anemie ferro-prive, splenectomia, infiammazione cronica, neoplasie gastriche o polmonari.

La terza categoria di difetti piastrinici sono le **trombocitopatie**, ovvero difetti di funzione.

Qualsiasi passaggio dell'attivazione piastrinica può essere oggetto di una trombocitopatia, da difetti del VWf a difetti di GP1b, GP2b, GP3a, ecc...

Altri bersagli sono i granuli, carenza di questi ultimi, anomalie di formazione o difetti nel loro contenuto.

Altri difetti ancora sono le dimensioni troppo piccole o troppo grandi.

Per lo più si tratta di patologie genetiche autosomiche recessive.

Si possono inoltre avere difetti di origine estrinseca, ad esempio dovuti a patologie epatiche gravi, uremia, che possono interferire con l'adesività (carenza di fibrinogeno o interferenze con i recettori per vWF o la sintesi di NO). Anche i farmaci possono interferire con la funzione piastrinica (ad esempio antinfiammatori non steroidei).

Anche nel caso di trombocitopatie si hanno manifestazioni di natura emorragica.

Malattie emorragiche ereditarie:

- **Emofilia A:** carenza di fattore VIII.
- **Emofilia B:** carenza di fattore IX.
- **Malattia di von Willebrand**
- **Carenze di altri fattori**

Si tratta di condizioni che si presentano con vari gradi di gravità.

Un caso particolare è la malattia di von Willebrand la cui eziopatogenesi può essere molto variegata. L'elemento centrale sono disturbi del fattore di vW che potenzia l'adesione piastrinica e stabilizza il fattore VIII nel circolo ematico, si ha quindi malfunzionamento piastrinico e della cascata coagulativa.

Si presenta in varie forme:

- Tipo I: Difetto quantitativo, riduzione lieve dell'espressione dei multimeri.
- Tipo II: Difetto qualitativo, ridotta capacità di legare piastrine.
- Tipo III: Difetto quantitativo grave, < 10%.
- Tipo IIB: Aumentata affinità per le piastrine, trombocitopenia.

Si hanno patologie che si presentano come sindrome vW ma con cause diverse (non genetiche). es. reazioni autoimmuni contro vWf, eccesso di enzimi proteolitici che possono degradare vWf (es. plasmina), ridotto stimolo alla produzione di vWf (es. ormoni tiroidei), eccesso di recettori (es. eccesso di piastrine, patologie neoplastiche).

Esempio di sindrome di vW acquisita: **sindrome di Heyde**

Caratterizzata da due aspetti: calcificazione e stenosi della valvola aortica e angiodisplasia intestinale.

Soggetti con queste caratteristiche si prestano a frequenti sanguinamenti nel tratto gastroenterico. Il fattore vW essendo un multimero ad alto peso molecolare è sensibile ai flussi turbolenti, nel passare in aree a flusso turbolento può andare in contro a "srotolamenti" e ripiegamenti in conformazioni anomale che non funzionano e vengono riconosciute come errate dagli enzimi litici plasmatici.

Sindromi coagulative si hanno nell'amiloidosi da catene leggere perché in questo caso si accumulano fibrille in posizione perivascolare le quali sequestrano il fattore X della coagulazione.

In caso di sindromi emorragiche si hanno emorragie anche in caso di rotture di piccoli vasi dovute a traumi minori.

Alterazioni del sistema fibrinolitico

Si può avere esagerata fibrinolisi che porta verso sindromi emorragiche, oppure insufficiente fibrinolisi che porta verso malattie trombotiche.

- CID: Coagulazione Intravascolare Disseminata.
- Sindromi iperfibrinolitiche: polimorfismi di vari fattori, patologie abbastanza rare.

Trombosi

Triade di Virchow.

In chiusura della cascata coagulativa l'endotelio fisiologico produce trombomodulina che inattiva la trombina e antitrombina III. Produce inoltre tPA che induce fibrinolisi. L'endotelio attivato perde queste capacità. Produce invece inibitori dell'attivatore del plasminogeno. Le alterazioni del flusso inducono quindi trombosi attivando l'endotelio.

- Turbolenza: trombosi arteriosa e cardiaca.
- Stasi: trombosi venosa.

Aneurismi, infarti, ecc... possono causare disturbi del flusso che inducono trombosi.

Stati di ipercoagulabilità possono derivare da cause primitive (genetiche) o secondarie (acquisite) come ad esempio immobilità, infarto, patologie neoplastiche.

Tra le cause primitive si annovera la malattia del fattore V di Leyden, patologia associata a mutazione puntiforme. Il fattore V modificato è estremamente resistente agli enzimi proteolitici resistendo alla trombomodulina e altri inibitori. Chi presenta la mutazione eterozigote ha 10 volte la probabilità di soffrire di trombosi, l'omozigote aumenta il rischio di 70-80 volte.

Un'altra mutazione può interessare il fattore II, che porta incremento del rischio di 5-7 volte.

Sedi di trombosi possono essere: la parete di grossi vasi come l'aorta (trombi murali) oppure le valvole cardiache (vegetazioni). Le vegetazioni hanno tendenza a distaccare frammenti.

Coagulazione Intravascolare Disseminata

Comprende sia manifestazioni trombotiche che emorragiche con alterazioni in praticamente tutti gli stadi della cascata coagulativa.

Si ha in caso di rilascio importante di fattore tissutale (danno tissutale) o esteso danno endoteliale.

Le cause possono essere varie, dalle emergenze di tipo ostetrico, trasfusione con sangue incompatibile o danneggiato perché conservato male, tumori, setticemie, importanti fenomeni necrotici.

La CID si origina come diffusione di trombi nel microcircolo in maniera sistemica con consumo di fattori della coagulazione e quindi induzione di manifestazioni di tipo emorragico. Contemporaneamente si attiva la plasmina che degrada sia la fibrina che i fattori della coagulazione (di nuove manifestazioni emorragiche). La formazione di microtrombi diffusi forma vie impervie nel circolo che possono danneggiare gli elementi figurati del sangue (globuli rossi).

La CID può evolvere in molti modi diversi, a seconda di fattori come l'origine può indirizzarsi verso manifestazioni principalmente trombotiche o principalmente emorragiche.

L'endotossina prodotta in caso di setticemia da Gram- può indurre una CID.

In caso di CID che evolve verso emorragia si hanno ecchimosi, ematomi estesi, ematura.

In caso di sindrome trombotica si ha sindrome da distress respiratorio, danni cerebrali sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale acuta.

Se il trombo/embolo è di origine arteriosa si ha di solito patologia di tipo ischemico/infarto, se ha origine venosa si ha più frequentemente embolia polmonare.

Le sorgenti degli emboli possono essere varie: gassose, cellule fetali che raggiungono il circolo della madre, accumuli circolanti di cellule neoplastiche, materiale di origine midollare che si libera in caso di frattura.

Cause di infarto

- Vasospasmo locale.
- Emorragia intra-placca.
- Compressione di un vaso.
- Torsione di un vaso.

- Rottura traumatica di un vaso.

L'evento ischemico dipende dalla velocità con la quale si sviluppa l'occlusione del vaso e dalla disponibilità di collaterali.

Si parla di infarti bianchi quando la manifestazione coinvolge il sistema arterioso o quando si considera un organo solido e di infarto rosso quando coinvolge il comparto venoso oppure quando si parla di un tessuto molle.

L'infarto del miocardio si classifica come transmurale o come subendocardico, si distinguono inoltre infarti regionali o globali. Un infarto a pieno spessore deriva da un'occlusione rapida e prolungata di un ramo coronarico. Il miocardio va in sofferenza a partire dai miocardiociti più vicini alla superficie endocardica, se l'ischemia si risolve il danno è confinato alla sede subendocardica. L'infarto circonferenziale subendocardico può derivare da una riduzione dell'apporto di sangue ossigenato, ad esempio in caso di shock.

Fisiopatologia delle cellule del sangue

Anemia: diminuzione della quantità totale di emoglobina.

Si possono dividere in 3 categorie:

Diminuita produzione: carenza di Fe, EPO, ecc...

Perdita diretta: emorragie.

Aumentata distruzione

Dal punto di vista morfologico si classificano in macrocitemie, microcitemie a normocitemie.

Dal punto di vista della quantità di emoglobina presente all'interno degli eritrociti si classificano eritrociti ipocromici, normocromici ed ipercromici.

Carenza di ferro:

Incrementata utilizzazione (gravidanza, rapida crescita).

Aumentate perdite (Emorragie, mestruazioni, emolisi).

Diminuito apporto (Diete ricche di cereali e povere di carne, ridotta sintesi di transferrina).

Epcidina: Proteina prodotta dal fegato quando i livelli epatici di ferro sono normali, riduce l'assorbimento intestinale ed evita che i macrofagi che degradano i globuli rossi rilascino ferro in circolo.

Anemia sideropenica o sideropriva: porta ad anemia ipocromica microcitica.

L'epcidina viene anche prodotta nella fase acuta dell'infiammazione (perché riducendo il livello di ferro ostacola l'attività microbica). In caso di infiammazione sistemica persistente si ha aumento della produzione di epcidina che riduce il ferro sierico e la produzione di eritropoietina.

L'interazione tra le vie di segnalazione di epcidina ed eritropoietina fa sì che l'abbondanza di epcidina porti a riduzione della produzione di eritropoietina e viceversa.

Anemie da perdita emorragica: causata sia da emorragie acute che croniche.

Anemie sideroblastiche: Difetti nella sintesi dell'eme, si dividono in primarie (mutazioni genetiche) e secondarie (farmaci, intossicazioni, carenze vitaminiche, neoplasie). Caratteristica è la presenza di “**sideroblasti ad anello**” che derivano dalle cellule precursori degli eritrociti, dovuti al fatto che l'ultima fase di legame del ferro ai gruppi eme avviene nel mitocondrio, se la sintesi non va a buon fine niente comunica al mitocondrio di smettere di assorbire ferro e questi ultimi si riempiono di ferro. I mitocondri sono disposti in posizione perinucleare, da qui l'aspetto ad anello.

Anemie aplastiche: disturbi a carico del midollo osseo: idiopatica (eziologia non spiegata, 2/3 dei casi), dovuta a radiazioni ionizzanti, farmaci, agenti chimici, virus, fattori genetici.

Pure Red Cell Aplasia

Può essere dovuta a timoma (tumore raro al timo che si associa in alcuni casi a fenomeni autoimmuni), può capitare che porti alla produzione di anticorpi anti-eritrociti.

Infezione virale: alcuni virus (es. B19) possono infettare i precursori degli eritrociti.

Cause intrinseche: es. sindrome di Blackfan-Diamond.

Anemie mielofisiche: Possono essere il risultato di leucemia, mieloma multiplo, metastasi da carcinomi, malattia granulomatosa, mielofibrosi.

L'alterazione del midollo e fibrosi porta ad alterazioni dei meccanismi di rilascio di globuli rossi e leucociti.

Alterazioni della maturazione: Riduzione di EPO, ridotto numero di globuli rossi, ridotto trasporto di ossigeno.

Es. **anemie megaloblastiche:** carenza di vitamina B12 o di acido folico, l'acido folico serve come cofattore per alcuni enzimi coinvolti nella sintesi di basi azotate. La carenza di vitamina B12 porta anche ad accumulo di omocisteina e malattie cardiovascolari. Es, **anemia perniziosa** attacco autoimmune delle cellule parietali della mucosa gastrica, carenza di fattore antipernizioso intrinseco (si possono avere anche autoanticorpi contro il fattore stesso).

Frequentemente nei soggetti con ipotiroidismo si ha anemia, si può avere anemia **normocitica** (pochi RBC ma di forma regolare) perché gli ormoni tiroidei impattano sulla produzione di EPO. **Microcitica** perché facilitano mestruazioni abbondanti (controllano gli ormoni) e riducono la produzione acida dello stomaco (problemi nell'assorbimento di Fe). Oppure si può avere anemia **macrocitica** quando l'ipotiroidismo è su base autoimmune, in questo caso si possono avere anche autoanticorpi contro la mucosa gastrica.

Anemie emolitiche:

Emivita ridotta dei globuli rossi, dovuti a:

Difetti interni al globulo rosso: Se il danno è grosso si ha emolisi intravascolare (attività piastrinica, trombosi, ipertensione, emosiderosi renale, insufficienza renale, emoglobinuria, ecc... . Tutto dovuto a ferro e detriti dei globuli rossi che si liberano in circolo), se invece il danno è più subdolo si ha distruzione extravascolare (emocateresi, porta anche ad ittero e splenomegalia).

Anomalie di membrana

Fattori estrinseci

Porta ad aumento di EPO, emopoiesi extramidollare e coleditiasi.

I globuli rossi possono danneggiarsi (emolisi intravascolare) dal passaggio attraverso vie impervie o protesi valvolari meccaniche.

Anche traumi ripetuti possono portare a danneggiamento degli elementi figurati del sangue (es. maratona, karate, suonare il bongo).

Altra causa ancora di anemia emolitica possono essere le ustioni.

Emoglobinuria parossistica notturna: causata da mutazioni genetiche. Mutazione di un glicolipide fosfatidil-inositolo, durante la notte il pH ematico scende e porta a distruzione degli eritrociti, in realtà l'emoglobinuria è presente anche di giorno ma le urine di notte sono più concentrate e in aggiunta all'abbassamento del pH si ha un colore più scuro.

Anemie immunoemolitiche: produzione di autoanticorpi contro i globuli rossi, cause varie, le tipologie di anticorpi coinvolte sono diverse che si riflettono in diversi quadri clinici.

IgG: attivi a 37°C, emolisi extravascolare.

IgM: si legano a bassa temperatura, possono fare agglutinazione, si possono formare queste agglutinzioni nei distretti corporei a temperatura più bassa (ischemie periferiche).

IgG “fredde” questi anticorpi attivano meglio il complemento, distruzione degli eritrociti in circolo (intravascolare).

Anemie immunoemolitiche da farmaci:

1. **Modello dell'aptene:** Farmaco che si lega alla superficie eritrocitaria, IgG contro il farmaco si legano e distruggono anche l'eritrocita.
2. **Formazione di immunocomplessi**
3. **Modello autoimmune**

Anemie immunoemolitiche da malattie infettive

Distruzione autoimmune dovuto a similarità tra l’antigene del patogeno e le proteine di superficie dell’eritrocita.

Anemie dovute ad anomalie strutturali dell’eritrocita

Es. sferocitosi, manifestazione patologica dovuta ad una famiglia di mutazioni a carico di proteine intrinseche di membrana coinvolte nel mantenimento della struttura, proteine del citoscheletro o proteine che fanno da ponte tra queste due strutture. La forma sferica deriva dal fatto che la perdita di questi elementi non permette di mantenere la conformazione fisiologica. In associazione si osserva la microcitosi, dovuta alla tendenza a rilasciare micro-vescicole da parte della membrana resa instabile. Le alterazioni a cui va incontro la membrana la rendono più rigida e l’eritrocita più facilmente cattirabile dai macrofagi splenici.

La sferocitosi può derivare anche da altre cause, non soltanto le alterazioni di membrana. Es. deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo), malattia x-linked recessiva. L’enzima è coinvolto nella produzione di energia e di potere riducente, molti enzimi sono dipendenti dal NADPH, specialmente la glutatione reduttasi. In realtà l’enzima non è del tutto inattivo ma ha emivita ridotta, nelle cellule nucleate il danno è limitato: vengono prodotti nuovi enzimi e quelli danneggiati vengono degradati. Negli eritrociti (anucleati) non si possono rimpiazzare le molecole dell’enzima. Quando agenti esterni (infezioni, farmaci, alimenti) inducono il danneggiamento degli enzimi si ha stress ossidativo che porta ad una crisi emolitica: l’aumento di ROS ossida il ferro legato all’emoglobina con accumulo di meta-emoglobina (**corpi di Heinz**) e perossidazione lipidica. A seguito della crisi emolitica si possono osservare eritrociti che appaiono “morsicati”.

La Vicia faba contiene due molecole che a livello intestinale producono molecole redox-attive che possono raggiungere i globuli rossi.

Metaemoglobinopatie:

Causate da polimorfismi in enzimi.

Il caso più frequente è la sostituzione dell’istidina che lega il ferro nel gruppo eme con tirosina.

Un altro caso è la mutazione dell’enzima atto alla riduzione della forma ossidata (citocromo-b5 reduttasi).

Le forme ereditarie sono molto rare, più frequentemente la metaemoglobinopatia è causata da farmaci.

Anemia Falciforme:

Mutazione che porta alla sostituzione di un singolo residuo aminoacidico da Glu a Val, cambiando la polarità della proteina essa acquista la tendenza ad aggregarsi, soprattutto nella forma deossigenata. Si vengono a formare aggregati, la conversione tra forma solubile e forma aggregata è reversibile ma comporta altre alterazioni. La deposizione di emoglobina fa aprire i canali per il calcio con aumento del calcio citosolico, che induce l’esportazione di potassio accompagnata dalla perdita di acqua. Nel caso più frequente l’eritrocita assume forma anomala (a falce) e viene distrutto dai macrofagi splenici. Si può avere anche emolisi intravascolare.

Allo stesso tempo si alterano le proteine di superficie dell’eritrocita che diventa più adesivo e può “appiccicarsi” alle pareti capillari causando ischemia. Si hanno manifestazioni in tutti i distretti, tra cui necrosi della milza. Perché in alcuni soggetti prevalgono manifestazioni ischemiche in alcuni distretti ed in altri soggetti si hanno manifestazioni diverse?

- Polimorfismi di geni ancora non del tutto noti che facilitano la deposizione di emoglobina, livelli di emoglobina fetale, ecc...
- Ipossiemia, acidosi, infezioni, temperatura corporea.

L’anemia falciforme e le talassemie in eterozigosi è vantaggiosa perché ostacola la progressione della malaria. Quando il plasmodio infetta l’eritrocita consuma ossigeno e rilascia cataboliti acidi, precipita l’emoglobina e l’eritrocita con i plasmodi all’interno viene degradato dai macrofagi splenici.

Talassemia:

Ridotta o mancata produzione delle catene alfa o beta dell’emoglobina. Identificate moltissime mutazioni che causano entrambe.

In caso di **beta-talassemia major** (espressione di catene beta completamente mancante) si ha aumento di EPO che induce di espressione delle catene delta le quali però hanno affinità per ossigeno troppo alta, quindi i tessuti rimangono in condizioni di ipossia. L’eccesso di catene alfa che non formano emoglobina si aggregano e precipitano formando strutture note anche in questo caso come copii di Heinz, la sofferenza indotta da questi corpi porta ad apoptosi dei precursori degli eritrociti (**eritropoiesi inefficace**). La sofferenza ipossica in periferia porta ad ulteriore aumento di EPO, le conseguenze sono: deformità scheletriche dovute all’ipertrofia del midollo ed eritropoiesi extramidollare che avviene ad esempio in fegato e milza con conseguente epato-spleno megalia. Parallelamente l’aumentato assorbimento di ferro causa emocromatosi.

Le **alfa-talassemie** tendono ad avere conseguenze più variabili, a causa della disposizione dei geni: sul cromosoma 16 si hanno 2 copie del gene, si può avere quindi mutazione a carico di 4 sequenze geniche. La perdita di tutte tranne una catena alfa ha comportamento simile alla beta-talassemia (uso di catene delta più affini e aggregazione di catene beta nei corpi di Heiz).

La completa mancanza di catene alfa non è compatibile con la vita (idrope fetale): In conseguenza della grave ipossia si ha espressione di VEGF con aumento di permeabilità vascolare ed edema diffuso a tutto il corpo.

Crisi aplastica:

In soggetti già affetti da forma anemica che porta ad emolisi si ha infezione da parvovirus B19 che compromette i precursori degli eritrociti: negli strisci scompaiono i reticolociti. Si aggrava così una situazione già di per se grave.

Alterazioni delle Cellule Bianche

Si parla di **leucocitosi** e di **leucopenie** le leucopenie sono associate a manifestazioni di immunodeficienza. Dipendono da insufficiente proliferazione dei precursori staminali. Le **linfopenie** sono più rare ma possono comunque presentarsi.

Le cause si possono ricondurre a mutazioni, carenze nutrizionali, aumentata distruzione (es. infezioni virali contro leucociti), risposta anticorpale contro linfociti (base autoimmune), farmaci (es. glucocorticoidi).

Neutropenia/granulopenia: Granulopoiesi inadeguata o inefficace (tossicità da farmaci, emopoiesi inefficace, condizioni genetiche) che porta ad agranulocitosi, oppure si possono avere quadri di aumentato sequestro. In entrambi i casi si hanno infezioni incontrollate, spesso letali.

Nella maggior parte dei casi congeniti si hanno mutazioni autosomiche recessive, spesso a carico del gene ELANE. Tra i polimorfismi evidenziati si ha HAX1 (?) inibitore di caspasi. Spesso i geni coinvolti sono coinvolti nella regolazione dell’apoptosi, in caso di mutazione i precursori midollari vanno incontro a morte.

Leucocitosi: eccessiva produzione nel midollo, spesso dovuta ad infezione cronica, paraneoplastica, malattia mieloproliferativa. Oppure aumento del rilascio da midollo (endotossemia, infezione, ipossia). Diminuzione della marginazione (attività fisica, catecolamine). Diminuzione del passaggio dal sangue ai tessuti.

Aspetti funzionali del fegato: il modello acinare

Si riconoscono epatociti con disponibilità di nutrienti e funzione fisiologica diversa. Si riconoscono tre zone: periportale (o zona 1), zona 2 e zona centrolobulare (o zona 3). Quelli in zona 1 sono quelli che resistono meglio in caso di ipossia. Inoltre quelli in zona 3 realizzano reazioni “pericolose” che coinvolgono xenobiotici e citocromi, reazioni che facilmente possono produrre ROS.

Le cause di malattie epatiche possono essere varie, in generi si osserva statosi, necrosi ed apoptosi. Si riconoscono: processi di epatite, fibrosi, degenerazione cirrotica. I sintomi sono di diverso tipo, tra cui: ittero, difetti di sintesi, difetti di detossificazione, ipertensione portale.

Patologie primitive:

- Epatiti virali.
- Steatosi epatica non alcolica.
- NAFLD.
- Epatopatia alcolica.
- Carcinoma epatocellulare.

Patologie secondarie:

- **Insufficienza cardiaca.**
- **Neoplasie disseminate.**

Epatotossine: Si può essere di fronte a sostanze esogene (farmaci, etanolo, tossine) oppure a processi autoimmuni.

Caso rilevante è la tossicità da sovradosaggio di paracetamolo, esso nella zona 3 subisce coniugazione con acido glucuronico, una certa quota invece subisce reazioni di fase 1 venendo rielaborata da citocromi. Viene così convertito in benzochinone che è molto reattivo e può reagire con molecole (es. DNA) oppure consumare il glutatone rendendo l’epatocita più vulnerabile allo stress ossidativo. Si ha steatosi simile a quella indotta da metanolo.

Allopurinolo può causare un danno epatico con le caratteristiche di un granuloma.

Emocromatosi: Anche detta emosiderosi, alcuni autori chiamano emocromatosi le condizioni primitive ed emosiderosi quelle secondarie.

Tra le cause genetiche si hanno polimorfismi o mutazioni a carico di geni coinvolti nel recettore per la transferrina 2 o per l’epcidina, oppure geni coinvolti nella produzione di epcidina.

Nelle condizioni di tipo secondario si ha spesso un anomalo rilascio di ferro.

Un eccesso di ferro si accumula principalmente negli organi parenchimatosi, come cuore, pancreas e fegato. Ferro libero produce specie ossidanti che causano danni da perossidazione lipidica, danni al DNA, stimolazione della fibrosi, ecc...

A seconda dell’origina la progressione del danno (ad esempio epatico) cambia. Se l’emocromatosi è su base genetica aumenta la quantità di ferro che giunge al fegato, i primi epatociti a venirne in contatto sono gli epatociti in zona periportale (zona 1). Gli epatociti muoiono e si attivano i fagociti, come le cellule di Kupferr, questi ultimi si spostano verso il centro del lobulo e sono osservabili anche in questa sede.

In caso di rottura degli eritrociti nei sinusoidi epatici si trovano cellule di Kupferr contenenti ferro a partire dalla zona 2 (?).

Il danno epatico è una delle principali cause di morte da emocromatosi.

Un sintomo di emocromatosi è il cosiddetto “**diabete bronzino**”.

Se si osservano sintomi che suggeriscono danno epatocellulare in un arco inferiore alle 26 settimane si parla di **insufficienza epatica acuta**. L’innesco può essere un’infezione virale, una delle tossine appena elencate oppure shock generalizzato. Spesso si può avere anche una malattia epatica cronica che evolve in degenerazione rapida, oppure ad esempio in soggetti alcolisti cronici oppure affetti da epatite B a cui si sovrappone uno shock oppure un’esposizione a sostanze epatotossiche (insufficienza epatica acuta su cronica).

Manifestazioni cliniche: Calo di metabolismo della bilirubina (ittero), calo di sintesi delle proteine plasmatiche (edema, emorragie), diminuita produzione di bile (malassorbimento), mancata detossificazione di composti azotati (encefalopatia epatica). In caso di morte degli epatociti si liberano enzimi epatici nel sangue (es. transaminasi) però un loro calo non indica necessariamente un miglioramento della situazione.

Se la causa è uno shock in concomitanza si ha danno renale con calo della filtrazione glomerulare (sindrome epatorenale).

Encefalopatia epatica: Il problema sorge dall’incapacità degli epatociti danneggiati di metabolizzare composti azotati, che dovrebbero essere trasformati in urea, si accumula invece ammonio. Le scorie azotate non metabolizzate possono attraversare il fegato non modificate oppure nel fegato patologico si possono formare shunt porta-cava che fanno passare i rifiuti presenti in vena porta direttamente nel circolo.

Nel tessuto nervoso i composti azotati portano a sintesi di glutammina negli astrociti. Un accumulo di glutammina in questa sede li danneggia perché è osmoticamente attiva e richiama acqua. Inoltre l’eccesso di glutammina disturba la funzione dei neurotrasmettitori.

Uno dei segni tipici è l’**asterixis** (incapacità di mantenere i palmi delle mani in posizione dorsoflessa).

Le interferenze sulla neurotrasmissione sono dovute anche ad altre sostanze di scarto di provenienza intestinale, come il GABA (azione neuroinibitoria) o falsi neurotrasmettitori (spesso dovuti a cataboliti degli aminoacidi aromatici non completamente degradati). Si ha anomala presenza di mercaptani (derivati dagli aminoacidi solfonati), rilevabile dal cattivo odore.

Sindrome epato-renale: Si osserva più frequentemente nell’insufficienza epatica cronica. Spesso dovuta ad aumentata resistenza intra-epatica, con ipertensione portale e dei vasi sistemici poi, si attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Cala la filtrazione glomerulare con ritenzione anche di scorie azotate aumentando ulteriormente il carico di scorie azotate che grava sul fegato (definibile anche **iperaldosteronismo secondario**).

Ittero: Nel catabolismo dell’emoglobina il fegato partecipa coniugando la bilirubina con acido glucuronico ottenendo forme eliminabili tramite feci e urina.

Se aumenta la produzione di bilirubina o si danneggia il fegato si ha accumulo di bilirubina **non** coniugata, se invece il problema si trova a valle (a livello dell’escrezione) si ha accumulo di bilirubina coniugata.

L’ittero può quindi essere **pre-epatico:** aumentata produzione di bilirubina, **intra-epatico:** difetti nella manipolazione epatica della bilirubina, **post-epatico:** difetti nell’eliminazione di bilirubina coniugata.

Cause di ittero: Eccesso di produzione di bilirubina (anemia emolitica, emorragia interna con riassorbimento di sangue, sindrome da eritropoiesi inefficace). Ridotta captazione epatica (interferenze farmacologiche, sindrome di Gilbert). Ridotta coniugazione della bilirubina (Ittero fisiologico del neonato, latte mammario itterico che contiene cioè beta-glucuronidasi la quale fa il lavoro inverso del fegato nel coniugare la bilirubina, deficit genetico di UGT1A1, sindrome di Gilbert, malattia epatocellulare diffusa). Deficit di trasportatori canalicolari di membrana o ridotta secrezioni di bile a causa di una ostruzione. Queste ultime due danno accumulo di bilirubina coniugata.

Le sedi di accumulo di bilirubina sono le sclere, le mucose e la cute che si colorano di giallo.

Malattia emolitica del neonato

Dovuta a una distruzione continua degli eritrociti fetali, il meccanismo principale è l’incompatibilità ematica madre-figlio di tipo Rh, i principali responsabili sono le immunoglobuline G che possono attraversare la barriera ematoplacentare. Si ha grande liberazione di bilirubina che a causa della barriera ematoencefalica ancora permeabile nel feto si deposita nei nuclei della base, una forma di ittero chiamata **kernicterus**, letale. Si ha edema generalizzato ed emopoiesi ectopica diffusa. Alla fine si ha idrope fetale.

Insufficienza epatica cronica

Danno che progredisce lentamente come ad esempio epatite B, C, steatosi epatica, epatopatia alcolica. Condizioni che possono evolvere in cirrosi epatica la quale può ma non necessariamente lo fa, evolvere in insufficienza epatica cronica e carcinoma epatocellulare.

Nel fegato sotto stimoli pro-infiammatori le cellule di Ito possono cambiare fenotipo e comportarsi come fibroblasti. L’accumulo di fibrosi spinge gli spazi portali verso il centro del lobulo. Una fibrosi epatica non troppo grave può regredire.

Segni tipici:

- Ginecomastia.
- Eritema palmare.
- Nevi spider (Nevi aracniformi).
- Atrofia testicolare / amenorrea (dovuti a cataboliti che il fegato non metabolizza più ovvero estrogeni, che hanno anche azione vasoattiva).
- Prurito (causato da colestasi, con conseguente accumulo di sali biliari in sede cutanea).
- Xantomi cutanei (stesso principio di prima ma accumulo di colesterolo).
- Alti livelli sierici di ALP (fosfatasi alcalina) e GGT (gamma glutamil-trasferasi).
- Ascite (sversamento di liquidi in cavità peritoneale).

La principale causa di **ascite** è l’**ipertensione portale** che può avere causa intraepatiche o extraepatiche.

Cause **presinusoidali:** Trombosi o stenosi della vena porta, aumento di flusso venoso splenico.

Cause **sinusoidali:** fibrosi, cirrosi, neoplasie.

Cause **post-sinusoidali**: trombosi della vena epatica, fibrosi o infiammazione della vena centrale. Insufficienza cardiaca destra.

Quando si crea ipertensione portale l'aumentata pressione porta all'apertura delle anastomosi porto-sistemiche che cercano di compensare la perdita dei vasi cirrotici.

Se la causa è un'insufficienza epatica all'ascite concorre anche all'insufficiente produzione di proteine plasmatiche.

Plasma trasuda dai capillari negli spazi di Disse e da lì percola nella cavità peritoneale.

L'aumento di pressione portale causa vasodilatazione splenica, da cui deriva crollo della pressione con tentativo di compenso da parte del cuore che aumenta la forza delle contrazioni. Quando il compenso cardiaco è insufficiente entra in gioco il rene (**sindrome epato-renale**).

L'insufficiente proteinemia porta anche ad edemi diffusi.

Anastomosi porto-sistemiche:

- Plesso emorroidario.
- Plesso periombelicale.
- Plesso gastro-esofageo.

L'ipersplenismo porta a ridotta vita dei componenti ematici.

L'insufficienza epatica porta ad anemia tramite:

- Emorragie.
- Emolisi.
- Ridotta eritropoiesi.
- Ipersplenismo.
- Emodiluzione.

Disturbi circolatori epatici

Non solo ipertensione portale. Si possono avere anche compromissioni dell'arteria epatica, ostruzioni o trombosi della vena porta.

Alcuni parassiti come lo schistosoma possono occludere i vasi epatici.

CID può portare ad occlusione dei sinusoidi così come anemia falciforme e tumori intrasinusoidali. **Sindrome di Budd-Chiari**: dovuta a trombosi della vena epatica.

Nel trapianto di midollo si può creare danno autoimmune all'endotelio, frequentemente a carico dell'endotelio sinusoidale. Gli spazi sotto-endoteliali si inspessiscono, i sinusoidi si occludono ed il flusso ematico rallenta.

Il danno epatocellulare può derivare anche da insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca destra porta a stasi e congestione a livello epatico con fenomeni di atrofia epatocellulare. L'insufficienza cardiaca sinistra porta invece a fenomeni di ischemia epatica (paragonabile a shock).

Insufficienza epatica e funzione respiratoria

Ipertensione porto-polmonare: Il fegato insufficiente non è in grado di metabolizzare cataboliti (che possono essere anche di origine microbica) questo accumulo di sostanze pro-infiammatorie a livello polmonare porta a rimodellamento dell'assetto vascolare (attivazione endoteliale e amici).

Un'altra teoria dà la colpa all'insufficienza cardiaca con conseguente shear stress vascolare, attivazione endoteliale ecc...

Sindrome epato-polmonare: Porta a vasodilatazione a livello alveolare e formazione di shunt con riduzione dell'ossigenazione degli eritrociti.

L'idea della causa è che i cataboliti non distrutti dal fegato inducano la produzione NO (ad esempio il fegato non distrugge l'endotelina).

Idrotorace epatico: Passaggio di liquido ascitico dalla cavità peritoneale a quella pleurica. Un forte accumulo ascitici può favorire tramite le discontinuità del diaframma, passaggio di liquido in cavità toracica. Il paziente presenta dispnea ma può anche presentare iperventilazione.

L'iperventilazione porta ad alcalosi respiratoria e ad aumentati livelli di progesterone ed estradiolo.

Calcolosi Biliare

I calcoli biliari sono costituiti dalla precipitazione di due componenti della bile: colesterolo oppure sali biliari.

Cause di calcoli di colesterolo possono essere:

- Ipersecrezione di colesterolo.
- Aumento di captazione e biosintesi di colesterolo (sovraespressione di recettori per HDL).
- Rallentato svuotamento della colecisti.

I calcoli formati da sali biliari sono chiamati calcoli pigmentati perché si presentano più scuri. Possono essere dovuti a: anemie emolitiche croniche, disfunzioni ileali, contaminazione batterica delle vie biliari.

Tra le complicazioni si hanno:

- Dolore.
- Ittero da colestasi ostruttiva.

Disfunzioni endocrine

Ipofunzioni:

- **Primarie**: Assenza o distruzione del parenchima endocrino.
- **Secondarie**: Ridotto stimolo da parte di fattori trofici o regolatori.

Si può avere insufficiente responsività del bersaglio dell'ormone (es. insulino-resistenza).

Iperfunzioni

- **Secondarie**: Eccessivo stimolo da parte di fattori trofici.
- **Primarie**: Neoplasia secernente.

Si può avere eccessiva responsività del bersaglio.

Disturbi della produzione dell'ormone

Agenesia dell'organo secernente: mancato sviluppo dell'organo endocrino, disturbi dell'ontogenesi legati, ad esempio, a processi infettivi o genetici.

Effetti simili si hanno in caso di ipoplasia o ectopia.

Sindrome di Kallmann: ipogonadismo ipogonadotropo congenito da deficit di GnRH.

Nanismo ipofisario: il fattore GH è deficitario a causa di mutazioni a carico del gene GH1, nella forma più grave si ha completa assenza di GH, nanismo armonico.

Ipotiroidismo: famiglia di malattie, tutti i passaggi dalla captazione di iodio fino alla produzione di T3 e T4 sono soggetti a malfunzionamento.

Una disfunzione endocrina può essere dovuta anche a condizioni carenziali, ad esempio carenza di iodio, si possono riscontrare anche danni ischemici o da infezioni.

Un caso particolare da ischemia è la **sindrome di Sheehan**, di solito colpisce l'adenoipofisi, può colpire anche la neuroipofisi. L'innescò è solitamente la gravidanza che porta ad ingrossamento dell'ipofisi che porta a compressione della struttura vascolare e conseguente ischemia. (è colpita di più l'adenoipofisi a causa del sistema portale: è a pressione più bassa). Le cause possono essere disturbi della coagulazione o gravi emorragie.

L'ischemia induce necrosi ischemica: morte dei pituitociti sostituiti da tessuti fibroso. Può essere aggravata da: piccole dimensioni della sella turcica, disturbi genetici, fenomeni autoimmuni.

Tra le manifestazioni cliniche si ha interruzione della produzione di latte, ipotiroidismo, amenorrea, ecc...

L'accumulo amiloide del surrene può portare ad **insufficienza cortico-surrenalica** così come il granuloma tubercolare caseoso del surrene.

Classicamente si consideravano le infezioni come la causa principale. In realtà la maggior parte dei casi di danno alle strutture endocrine è dovuta a

fenomeni autoimmuni.

Morgo di Flajani-Basedow-Graves e tiroidite di Hashimoto:

In entrambi i casi la causa sono autoanticorpi, nel caso di Hashimoto portano a distruzione dei tireociti, hanno come bersaglio antigeni tiroidei, ad esempio tireoglobulina. Nel morbo di Graves gli anticorpi si legano al recettore TSH sui tireociti inducendo iperplasia ed ipertrofia, inducendo in questo caso ipertiroidismo, si instaura una condizione detta **tireotossicosi**. Esistono condizioni patologiche intermedie tra le due.

Tiroidite di Hashimoto:

Distruzione cellulare-mediata e tramite complemento (il grosso del danno lo fanno i CD8+ citotossici, reazione immunopatogeno tipo 2, distruttiva). Gli autoanticorpi prodotti sono principalmente mirati a perossidasi o tireoglobulina, in pochi casi l'anticorpo è mirato contro il recettore per il TSH (caratteristica della sindrome di Graves). Anticorpi contro perossidasi e tireoglobulina si possono avere anche nella sindrome di Graves: esistono "zone d'ombra" in cui le due condizioni hanno caratteristiche sovrapposte. Gli anticorpi contro TSHr possono attivarlo (come Graves) o bloccarlo, se l'anticorpo è stimolante si ha tireotossicosi (reazione immunopatogena tipo 5, stimolante), al contrario si ha atrofia (reazione immunopatogeno di tipo 7, bloccante).

Morbo di Graves:

Similmente a quanto visto prima si possono formare nel tempo anticorpi contro perossidasi ecc.. come in Hashimoto, si pensa sia alla base del danno progressivo che si instaura cronicamente nel morbo di Graves.

Questi fenomeni si riscontrano in molte situazioni autoimmuni.

Uno dei segni caratteristici della patologia tiroidea è l'esoftalmo, sempre dovuta a causa autoimmune, anticorpi attaccano fibroblasti intraorbitari che proliferano e producono accumulo fibroso e lipidico.

Tra le patologie endocrine si hanno anche cause di natura neoplastica.

Sui tumori ipofisari si deve fare una distinzione: tumori ipofisari secernenti, **iperpituitarismo**, e tumori ipofisari non secernenti, **ipopituitarismo**. Se il tumore è ipersecernente porta ad ipertiroidismo. In questo caso i meccanismi a feedback negativo non funzionano.

Neoplasie ipofisarie: patologie da aumentata produzione di GH

Se insorge prima della pubertà si ha gigantismo, altrimenti acromegalia.

Gozzo:

Possono essere di natura ipertrofica/iperplastica: es. carenza di iodio, difetti enzimatici, infomatoso (Hashimoto). Oppure neoplasica benigna o neoplasica maligna.

Iperparatiroidismo:

Porta ad aumentata produzione di paratormone ed ipercalcemia. Può avere base neoplastica, produzione ectopica di paratormone (es. alcuni tumori renali), oppure ipertrofia delle paratiroidi dovuto a scarsa calcemia: può essere dovuto a deficit di vitamina D, oppure a squilibrio del rapporto calcio/fosfato, ad esempio in caso di insufficienza renale.

I casi di produzione ectopica di ormone coinvolge sempre ormoni peptidici: è più facile mutare un singolo gene che codifica per un ormone rispetto a tutta la batteria di enzimi necessari alla sintesi di ormoni di altra natura.

Sindrome della sella vuota:

Distruzione massiccia dell'ipofisi, può essere il risultato di esposizione a radiazioni o una complicanza di interventi di neurochirurgia, oppure ancora da condizione ischemica.

Patologie dovute a disturbi dei trasportatori dell'ormone

Può essere su base genetica: mutazione delle proteine che trasportano l'ormone, ad esempio mutazione di CBG: in sua assenza il cortisolo viaggia solo libero (poco) e in parte legato ad albumina, stessa cosa fanno le modificazioni di TBG. La sintomatologia è sfumata.

I trasportatori possono essere prodotti normalmente ma distrutti, patologie su base autoimmune.

Oppure ancora gli ormoni possono essere catabolizzati a ritmo più veloce del normale. Es. emangiomi che possono avere la capacità di esprimere un particolare tipo di iodinasi, la quale degrada T4 e T3 a forme inattive. Si riconosce un quadro di ipotiroidismo.

Patologie da malfunzionamento della cellula bersaglio

Può esserci agenesia dell'organo bersaglio ma i casi più frequenti sono malattie autoimmuni o genetiche. In caso di problema genetico le cellule bersaglio possono essere troppo sensibili oppure insensibili. In caso di ipersensibilità i recettori trasducono anche senza ligando, es. adenoma tossico della tiroide, FMPP (pubertà precoce familiare limitata al maschio) patologia genetica che coinvolge un polimorfismo del recettore per LH il quale trasduce troppo e porta alla comparsa dei segni della pubertà in età precoce con produzione eccessiva di testosterone.

Sindromi di resistenza all'ormone:

es. insulino-resistenza su base metabolica (diabete mellito di tipo 2) dovuta a fosforilazione del recettore per insulina.

Anche in questo caso si può avere causa autoimmune.

In caso di insulino-resistenza si ha eccessiva produzione di insulina (aumento di insulinemia) che inizia a legare recettori diversi come ad esempio IGF1 che induce la produzione di fibroblasti e cheratinociti (**acanthosis nigricans**).

Tra le patologie su base endocrina si hanno anche quelle dovute a **interferenze da contaminanti ambientali**.

Diabete

Il parametro fondamentale è la **glicemia** che a digiuno è considerata normale sotto ai 100 mg/dl, di diabete sopra a 125 mg/dl ed a rischio tra 100 e 125 mg/dl.

Dopo carico orale di glucosio si considera normale sotto ai 140 mg/dl, a rischio tra 140 e 199 mg/dl, diabete sopra 100 mg/dl.

Altro parametro importante è l'**emoglobina glicata** (<= 6.5%).

Una singola determinazione non è sufficiente alla diagnosi, sono parametri variabili in base a molti fattori, come ad esempio livelli di glucocorticoidi, infezioni, traumi, ecc...

La cellula beta delle isole pancreatiche assorbe glucosio tramite recettori GLUT2 con aumento della produzione di ATP, chiusura dei canali per K, depolarizzazione, apertura dei canali per calcio e rilascio di insulina in circolo.

Concorrono anche le incretine, prodotte a livello intestinale, vengono rilasciate in caso di ingestione di glucosio ma non di infusione.

Nei soggetti affetti da diabete tipo II le cellule beta sono meno responsive alle incretine per motivi non chiari. Per trattare il diabete di questo tipo si usano agonisti delle incretine o antagonisti dei loro inibitori.

Sulle cellule l'insulina permette l'ingresso di glucosio tramite espressione dei canali GLUT4.

Il recettore dell'insulina è un recettore tirosin-chinasico tetramerico che fosforila una catena di trasduzione del segnale.

Il diabete si classifica in **diabete di tipo I** e **diabete di tipo II**.

Diabete di tipo I:

Spesso chiamato diabete giovanile o diabete insulino-dipendente, secondo la classificazione ADA: Diabete tipo 1 immunomediato idiopatico.

In realtà può insorgere a qualsiasi età, avviene su base autoimmune. La reazione autoimmune determina distruzione delle cellule beta e crollo della produzione di insulina.

Riguardo all'innesco ci sono ipotesi discordanti, le 3 teorie dominanti sono:

- Infezione virale.
- **Predisposizione genetica:** Tra i polimorfismi più interessanti si hanno quelli a carico delle MHC di classe II. Oppure variazioni delle ripetizioni

in tandem nel promotore dell'insulina o CTLA4 e PTPN22 (fattori di modulazione dei linfociti B). Oppure altri regolatori immunitari ancora. I polimorfismi aumentano il rischio di reazioni auto-immuni.

- **Autoimmune:** Ci sono delle predisposizioni ma è necessario un innesco.

All'inizio della distruzione di cellule beta il calo della produzione viene compensato, esiste un limite oltre il quale i meccanismi di compenso non sono più sufficienti e si assiste agli effetti del crollo della produzione di insulina. Le cellule beta sono sensibili a stimoli a particolari stress, ad esempio stress ossidativo e produzione di citochine primarie (che hanno azione citotossica sulle cellule stesse).

La distruzione delle isole pancreatiche avviene in più fasi. All'inizio si ha infiltrazione di linfociti (**insulite**).

Diabete di tipo II

Veniva chiamato diabete dell'adulto, spesso si verifica in soggetti sovrappeso. Ha due componenti fondamentali: insulino-resistenza e disfunzione beta-cellulare.

Le due patologie hanno carattere radicalmente diverso: nel tipo I si ha crollo della produzione di insulina con parallelo aumento della glicemia, nel tipo II aumentano sia produzione di insulina che glicemia.

Nel diabete di tipo I si ha chetoacidosi, nel tipo II è rara perché è inibita dall'insulina.

L'ereditabilità del diabete di tipo II è molto più alta (> 90% concordanza tra monozigoti) rispetto al tipo I (30-50%).

Nel tipo II sono stati identificati oltre 100 loci associati.

I fattori ambientali non sono infezioni come nel tipo I ma vita sedentaria, alimentazione, obesità.

Prima insorge l'insulino resistenza, con meccanismi di compenso (aumento della produzione di insulina). Quando le cellule beta stressate dalla iperglicemia vanno in disfunzione cala l'insulinemia (scompenso).

La mancata attivazione delle vie di segnalazione dell'insulina porta a glicogenolisi, gluconeogenesi, mobilitazione degli acidi grassi, ecc... tutti meccanismi che portano ad iperglicemia.

La massa adiposa diminuisce la produzione di adiponectina e produce citochine.

L'elevata concentrazione di acidi grassi in circolo si traduce in alta concentrazione nelle cellule, ciò induce attivazione di chinasi che fosforilano il recettore insulina in posizioni inibitorie (insulino-resistenza).

L'adipocita riduce la sua produzione di adiponectina ma aumenta quella di altre adiponectine le quali favoriscono l'insulino-resistenza e inducono disfunzione endoteliale.

L'adiponectina favorisce la funzionalità dei recettori per insulina. Inoltre nel fegato facilita la captazione di acidi grassi circolanti. Infine riduce l'attivazione endoteliale (lo mantiene nel suo stato fisiologico).

Tra le altre cose si ha accumulo di materiale beta-amiloide all'interno della cellula.

Glucolipotossicità: l'eccesso di acidi grassi induce stress del reticolo mentre l'iperglicemia cronica disturba la funzione mitocondriale.

Forme monogeniche di diabete

Alterazioni di geni coinvolti in trasporto e metabolismo di glucosio, metabolismo mitocondriale oppure produzione e secrezioni di insulina. Le mutazioni possono coinvolgere sia i geni che i loro fattori di trascrizione.

Altri tipi di insulino-resistenza, ad esempio difetti genetici del recettore, autoanticorpi anti-recettore.

Si possono avere inoltre endocrinopatie, ad esempio tumori secernenti glucagone, adrenalina/noradrenalina, cortisolo, ormone della crescita.

Diabete gestazionale:

L'insulina non passa la barriera emato-placentare ma possono farlo i metaboliti, come glucosio, acidi grassi ed altri substrati utili alla crescita fetale. Si può avere macrosomia fetale e ipoglicemia post-natale dovuta al fatto che le cellule beta sono abituate a livelli di glicemia molto più elevati.

Complicanze acute del diabete:

L'iperglicemia causa glicosuria che per osmosi induce poliuria che può produrre ipovolemia ed ipotensione.

L'aumentata demolizione di proteine e lipidi porta a dimagrimento e polifagia.

La riduzione di sintesi di trigliceridi insieme alla mobilitazione lipidica induce iperlipidemia, beta-ossidazione degli acidi grassi e chetoacidosi.

La chetoacidosi (e conseguente coma nei casi più gravi) è tipico del tipo 1 per le motivazioni viste prima.

Il diabete di tipo 2 porta più facilmente al coma iperosmolare.

In entrambe le tipologie si può avere coma ipoglicemico.

La chetoacidosi diabetica inoltre può causare edema cerebrale: se la concentrazione di glucosio aumenta nel mezzo extracellulare per contrastare l'uscita di fluidi i neuroni producono soluti impermeanti citoplasmatici. Se a questo punto la concentrazione extracellulare diminuisce (es. assunzioni di fluidi, errata somministrazione di insulina) si ha massiccia entrata di acqua nelle cellule.

Complicanze croniche del diabete:

4 meccanismi principali:

Formazione di prodotti di glicazione avanzata: Derivati del glucosio in eccesso possono determinare la produzione di derivati dicarbonilici.

Tramite questi gruppi funzionali carbossilici possono interagire con le proteine legando i loro gruppi amminici. I prodotti finali irreversibilmente formati prendono il nome di **AGE**, sono difficili da eliminare e possono essere riconosciuti da recettori (RAGE). Questi recettori sono espressi su una varietà di cellule e possono indurre la formazione di cross-link tra proteine, ad esempio il collagene della tonaca vascolare → malattie dei vasi.

Attivazione della PKC: L'iperglicemia porta ad imponente attivazione delle protein chinasi C che può determinare attivazioni di cellule della parete microvascolare (**microangiopatia diabetica**).

Alterazioni della via dei polioli: Cellule endoteliali e neuroni assorbono glucosio indipendentemente dall'insulina, segue quindi le regole della diffusione. All'aumentare della concentrazione si attivano vie metaboliche alternative che usano potere riducente (e quindi capacità della cellula di difendersi da specie ossidanti), ad esempio l'aldoso reductasi che produce accumulo di sorbitolo (sostanza osmoticamente attiva. Alla base della **cataratta diabetica**).

Alterazioni della via delle esosamine: Produzioni di fruttosio con attivazione anomala della PKC (come???).

L'iperglicemia porta ad alterazioni funzionali dei fagociti da cui dipende la maggiore probabilità di infezione delle ferite e difficoltà nella loro guarigione.

Neuropatia diabetica periferica:

Dovuta a fenomeni ischemici dei vasa nervorum.

Fibrosi Cistica

Malattia genetica autosomica recessiva, non più considerata rara perché è la malattia genetica con esito letale più diffusa nell'etnia caucasica. Il gene coinvolto è sul cromosoma 7 e prende il nome di CFTR, si tratta di un canale ionico per il cloro. Ad oggi sono note circa 2000 mutazioni del gene CFTR, di cui patogeniche circa 400.

Il canale CFRT è diffuso in: cellule epiteliali, ghiandole esocrine, vie respiratorie, gastrointestinali e riproduttive.

In realtà oltre al cloro può trasportare altri ioni e molecole.

Nelle vie respiratorie è espresso dalle cellule di Clara, dalle cellule basali ed in piccola parte dalle cellule ciliate e (un'altro citotipo, forse mucipare caliciformi, credo che lui li chiami goblociti).

Il CFTR regola la funzionalità di numerosi canali come ENaC, gap junctions, scambiatore cloro-bicarbonato, Kir6.1. Regola la secrezione mucosa ed il trasporto di ATP.

L'aspetto più noto della malattia è la produzione di muco disidratato quindi più viscoso, con infezioni polmonari ricorrenti ed infiammazione cronica. Contemporaneamente si ha malattia polmonare cronica ostruttiva ed insufficienza respiratoria.

L'ostruzione tende ad essere più grave a livello dei bronchioli, si sviluppano bronchioliti croniche, bronchiti e bronchiectasie.

I meccanismi adattativi portano ad ipertensione polmonare e cuore-polmonare.

A livello del pancreas si ha insufficienza prima esocrina e poi anche endocrina, pancreatite cronica, fibrosi e strutture cistiche, diabete e cancro del pancreas.

A livello delle vie riproduttive si ha agenesi dei dotti deferenti e quindi sterilità maschile.

A livello della cute si ha malfunzionamento delle ghiandole sudoripare con aumento della concentrazione salina del sudore.

La fibrosi cistica è quindi un insieme di malattie che interessano più distretti.

La patologia pancreatica dipende dalla capacità di CFTR di trasportare bicarbonato, le mutazioni che compromettono il trasporto di bicarbonato hanno una probabilità molto più alta di portare a disfunzione epatica.

In alcuni casi può coinvolgere il fegato e portare a degenerazione cirrotica (perché?).

Un'altra sede che può essere coinvolta è l'intestino.

Anche per la fibrosi cistica si ha una forte dipendenza dalla genetica della mutazione ma sono coinvolti anche fattori ambientali.

Maturazione del CFTR: la proteina subisce nel reticolo endoplasmatico il trasferimento di un oligosaccaride su un residuo di asparagina. Durante questa fase il CFTR interagisce con proteine chaperon. Poi questo oligosaccaride viene modificato, nello specifico vengono rimossi due residui di glucosio (???). Se c'è un malfunzionamento a questo livello il CFTR malformato viene inviato al proteasoma per la degradazione.

Nel reticolo il CFTR interagisce con la calnexina, se la calnexina "approva" la proteina essa stacca l'ultimo residuo di glucosio e la proteina viene rilasciata come funzionante. Se la calnexina riscontra problemi alla proteina viene data una "seconda possibilità". È possibile che particolari conformazioni della proteina e degli zuccheri legati ne impediscano il caricamento in vescicole dirette al Golgi anche se la calnexina non ha riscontrato problemi. Si ha in questo caso accumulo di proteina nel reticolo.

Se tante copie della proteina hanno folding anomalo esse non sono degradate in tempo e si accumulano; la cellula in queste condizioni va in stress fino all'apoptosi.

Il quinto punto di controllo si ha a livello del Golgi.

Il penultimo si ha all'integrazione nella membrana plasmatica. Se il controllo qualità rileva problemi le vescicole dal Golgi vengono indirizzate ai lisosomi.

Infine si ha il recycling del CFTR: non rimane stabilmente sulla membrana, viene "cambiato" rapidamente, durante questo ciclo viene controllata di nuovo la conformazione del CFTR: se è buona la vescicola viene riportata sulla membrana, altrimenti viene degradata.

In un soggetto wild type si stima che il 30% del CFTR effettivamente sintetizzato giunge ad essere funzionale.

Inoltre a causa di tutti questi passaggi la produzione di una nuova molecola richiede circa 24 ore.

Con tecniche di immunoistochimica si è evidenziato che nella cellula sana il CFTR si trova tutto (o quasi) sulla membrana, mentre nella cellula con mutazione esso si trova sparso nei siti dove si realizzano i vari step.

Struttura del CFTR

è una pompa ABC, usa ATP. A differenza delle altre ABC idrolizza ATP non per spostare qualcosa ma per chiudersi. Si apre quando riceve stimoli, ad esempio acetilcolina.

La regolazione del canale dipende da cAMP che attiva PKA.

PKA fosforila principalmente residui di serina sul dominio regolatore ed in parte il primo dominio legante ATP.

Ci sono varie ipotesi sul meccanismo di funzionamento.

1) Il dominio regolatore non fosforilato fa da blocco ai siti di accesso dell'ATP.

2) La fosforilazione del dominio regolatore induce cambiamento conformazionale ed apertura del canale.

Quando il dominio regolatore non blocca il canale i domini NBD legano ATP che gli permette di legarsi tra loro ed indurre l'apertura del canale. I due siti di legame hanno caratteristiche diverse; uno solo ha attività ATP-asi, l'altro serve a stabilizzare il legame nello stato aperto.

Quando il canale ha legati due ATP (aperto) dopo poco ne idrolizza uno passando in uno stato di pre-chiusura ma in questo stato può anche legare un'altra molecola di ATP e riaprirsi.

Classi di mutazioni:

1. **Mancata sintesi del CFTR:** Mutazioni che impediscono la formazione di un RNA completo. Proteina prodotta tronca oppure nessuna proteina che raggiunge lo stadio maturo.
2. **Anomalie nella maturazione e nel trasporto di CFTR in membrana:** Difetti nel processo post-traduzionale, ridotta quantità di CFTR trasportata sulla superficie cellulare. Esempio F508del: porta alla produzione di CFTR che ha difficoltà nei vari stadi di checkpoint, se raggiunge la membrana è instabile ed è rimosso rapidamente.
3. **Ridotta durata del CFTR nello stato aperto (difetto di regolazione):** Il CFTR raggiunge la superficie ma rimane aperto per poco tempo.
4. **Ridotta capacità di trasporto del cloro anche nello stato aperto (difetto di conduzione)**
5. **Ridotta espressione di CFTR in membrana (difetto di quantità):** Es. difetto di splicing, la proteina è poca ma funziona bene.
6. **Ridotta stabilità in plasmamembrana:** Ridotta stabilità oppure turnover accelerato. In entrambi i casi viene ridotta la quantità di proteina in superficie.
7. **Mancata sintesi di mRNA del CFTR** (proposta di recente): è una variante della classe 1 ma si presenta molto diversa. Una proposta è indicare questa classe come 1A, e la classe 1 come 1B per mantenere l'ordine di gravità.

Terapie: Ne sono state sviluppate 3 categorie.

1. **Correttori read-through:** costringono il ribosoma a passare oltre a mutazioni non-senso.
2. **Correttori:** Spingono il folding del CFTR.
3. **Potenziatori:** Facilitano l'apertura del canale.

Sono ovviamente usati in patologie di classe diversa.

Sono in sviluppo stabilizzatori ed amplificatori.

Mutazioni come la F508del hanno più risvolti quindi non possono essere trattate con un farmaco solo. Le combinazioni di più farmaci sono parzialmente efficaci.

I modelli principali in cui si studia la fibrosi cistica sono gli **organoidi**, sferette coltivate in vitro partendo da cellule ricavate da biopsie rettali (esprimono CFTR).

Essendo strutture chiuse se si stimola la funzione di CFTR sano questo fa entrare cloro, sodio ed acqua (osmosi) all'interno dell'organoide (rigonfiamento dell'organoide). Se si danno gli stessi stimoli all'organoide mutato non si ottiene reazione. Permette quindi anche di testare velocemente farmaci.

Sono allo studio organoidi costruiti a partire da cellule dell'epitelio nasale o da staminali pluripotenti indotte.

Aspetti infiammatori della Fibrosi Cistica

Il muco viscoso intrappola microorganismi e determina l'instaurazione di processi infettivi ed infiammatori cronici. Le secrezioni viscosi limitano la diffusione di ossigeno, ciò facilita la crescita batterica ma ostacola le cellule del sistema immunitario.

Inoltre l'acidificazione del muco (bicarbonato carente) impedisce la corretta funzione delle proteine di difesa antimicrobiche.

Lo studio del processo infiammatorio e del tipo di accumulo mucoso permette di determinare, tra le altre cose, la possibilità che hanno i farmaci di raggiungere il loro bersaglio.

Nella fibrosi cistica il glutathione cala in maniera più marcata rispetto a quanto accade di solito nei processi infiammatori, anche a causa del fatto che uno dei ruoli di CFTR sia il trasporto di glutathione.

L'insufficienza pancreatica contribuisce ad insufficiente assorbimento, ad esempio delle vitamine liposolubili, che sono antiossidanti (ulteriore peggioramento del quadro ossidativo).

Lo stress del reticolo produce il rilascio di IL-1 ed TNF-alfa. Nei soggetti con fibrosi cistica si riscontrano livelli di interleuchine primarie più alti del normale (**stato infiammatorio latente**). A causa di ciò quando si ha infiammazione la risposta è più potente rispetto al normale.

CFTR è presente anche dalle cellule immunitarie, il suo malfunzionamento porta ad aumentata espressione di TLR, più intensa risposta ad LPS ed altri processi infettivi.

Ruolo dei neutrofili: Processo infiammatorio cronico non risolutivo, infiltrazione neutrofilica con rilascio di specie reattive ed enzimi proteolitici che danneggiano la matrice (Es. polmone) e contribuisce a distruggere ulteriormente il CFTR.