

Riserva funzionale: Capacità di aumentare la funzionalità di un organo o sistema in risposta alle aumentate richieste.

Nella polmonite si accumula essudato negli spazi respiratori, riducendo la riserva respiratoria.

In condizioni basali si parla di **omeostasi**.

In condizioni di stress si parla di **compenso**.

Nel caso in cui il compenso non sia sufficiente si parla allora di **scompenso**.

- Non si capisce una cippa di come parlano i NuovaYorkesi.

Condizioni di stress = Condizioni di sforzo.

Il verificarsi di condizioni di stress provoca l'attivazione di meccanismi di controllo, cioè **meccanismi di compenso**.

Circuiti stimolo-risposta (feedback negativo):

- Lo stimolo attiva un sistema di ricezione (percepisce che c'è stato un cambiamento).
- Centri di integrazione valutano l'intensità dello stimolo ed elaborano una risposta.
- Centri effettori provvedono a correggere le modificazioni.

Meccanismi di compenso:

- Regolazione delle variabili fisiologiche.
- Degradazione o sintesi di proteine.
- Utilizzo di riserve metaboliche.
- Produzione di energia.

Segnali a retroazione negativa:

- Aumento dell'CO₂ stimola appositi recettori.
- I centri di controllo ricevono il segnale e si attivano.
- Aumento della frequenza respiratoria.
- Abbassamento della concentrazione di CO₂.
- Fine del meccanismo di compenso e ritorno alle condizioni di riposo.

Esempio: circuiti per la regolazione della glicemia.

Oltre un certo livello di stress la risposta compensatoria diventa insufficiente e gli effetti negativi acquistano importanza clinica.

La fisiopatologia studia come i processi patologici alterano le funzioni fisiologiche e causano le malattie.

Animalie di funzione (compensate/scompenstate) → Malattie.

Fisiopatologia del Cuore

Malformazioni congenite:

Pervietà del dotto arterioso: sangue dall'aorta va in arteria polmonare, ipertensione polmonare, disturbi nell'ossigenazione del sangue, ipertrofia, scompenso cardiaco a volte già in età infantile.

Pervietà del forame ovale (difetti del setto interatriale): Passaggio di sangue dall'atrio sinistro all'atrio destro, sovraccarico del cuore destro e del circolo polmonare, scompenso cardiaco destro in età giovanile-adulta.

Difetti del setto interariare: Deflusso di sangue dal ventricolo sinistro al destro, quadro vicino a quanto detto per il dotto arterioso.

Stenosi della valvola polmonare: sovraccarico di lavoro per il ventricolo destro, ipertrofia precoce, scompenso cardiaco destro.

Stenosi della valvola aortica: ipertrofia del ventricolo sinistro, può rimanere asintomatica fino all'età adulta, sintomi: ipotensione cronica, lipotimia.

Coartazione dell'aorta: Calibro dell'aorta ridotto a livello dell'inserzione del legamento arterioso, aumento di pressione nelle srterie vertebrali e carotidee, aumentato rischio di ictus, il tratto ristretto va frequentemente incontro a infezione (endoarterite).

Trasposizione dei grossi vasi: Difetti di rotazione degli abbozzi embrionali, l'arteria polmonare è collegata al ventricolo sinistro e viceversa, quasi mai compatibile con la vita, possono esistere altre anomalie che rendono possibile un minimo di ossigenazione che rende possibile la sopravvivenza fino all'infanzia.

Disturbi del ritmo elettrico:

Tachicardia parossistica: (a momenti, non continua) accelerazioni del ritmo improvvisi, variante atriale ovvero quando origina nel nodo senoatriale o nell'atrio destro non ha significato patologico, può derivare da stati ansiosi. Se invece è ventricolare segnala patologia ischemica, può preludere fibrillazione ventricolare.

Fibrillazione atriale: Impulsi elettrici troppo frequenti che non consentono contrazioni vere e proprie, indice di situazioni di sovraccarico atriale (stenosi valvolare), cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, grave ipertiroidismo.

Flutter atriale: Unico sito ectopico di origine degli impulsi nella parete atriale, le cause sono le stesse della fibrillazione. Spesso blocco parziale della conduzione ai ventricoli che battono a ritmi molto inferiori.

Fibrillazione ventricolare: Condizione analoga alla fibrillazione atriale, molto più grave e pericolosa, nei casi più gravi di infarto del miocardio, precede di poco la morte.

Blocchi di conduzione parziali o totali: Difetto nella conduzione di impulsi elettrici dagli atri ai ventricoli lungo le branche del fascio di His, può consistere in un rallentamento della conduzione, se interessa una sola delle due branche può causare asimmetrie della contrazione, il blocco totale separa la contrazione di atri e ventricoli, questi ultimi si contraggono al loro ritmo naturale di circa 40 bpm.

Disfunzioni valvolari:

Stenosi aortica: Irrigidimento dei lembi valvolari in seguito spesso a processi infiammatori prolungati oppure di origine congenita. Spesso si accompagna all'insufficienza.

- Ipertrofia dell'atrio sinistro.
- Aumento della pressione atriale sinistra.

- Aumento della pressione nel circolo polmonare.
- Aumento di pressione nel ventricolo destro.
- Ipertensione del ventricolo destro.

Insufficienza aortica: vedi slide.

Stenosi mitralica:

- Aumento della pressione nell’atrio sinistro.
- Aumento della pressione nel circolo polmonare.
- Aumento della pressione nel ventricolo destro.
- Ipertrofia del ventricolo destro.

Insufficienza mitralica:

- Rigurgito nell’atrio sinistro.
- Aumento di pressione in atrio sinistro.
- Ipertrofia dell’atrio sinistro.
- Se si scompensa andiamo anche nella stenosi quindi ipertrofia sinistra.

Patologia Ischemica:

Infarto in realtà è una necrosi coagulativa.

Ischemia = insufficiente apporto di sangue, ossigeno e nutrienti rispetto alle richieste metaboliche (in questo caso del miocardio).

Angina pectoris: Dolore causato dalle sostanze fuoriuscite dai primi miocardiociti a morire in situazione di ischemia.

Aumento di richiesta:

- Sforzi fisici.
- Ipertensione.
- Disfunzioni valvolari.
- Ipertrofia.
- Tutto quello che aumenta lo sforzo cardiaco.

Ischemia:

- Aterosclerosi.
- Stenosi.
- Trombosi.
- Embolie.

Scompenso cardiaco:

Differenza tra insufficienza e scompenso minima, principalmente dipende dalla gravità.

Scompenso cardiaco acuto:

Danno cardiaco → diminuzione della massa contrattile → diminuzione della gittata cardiaca → attivazione del sistema simpatico → aumento della frequenza, vasocostrizione → aumento della pressione → mantenimento della perfusione degli organi vitali.

Aumento della pressione → Aumento della pressione nel circolo polmonare → trasudazione di liquidi negli spazi alveolari → riduzione degli spazi respiratori → dispnea, ipossia, cianosi.

L’edema agli arti inferiori si presenta sia con lo scompenso sinistro che con lo scompenso destro.

La fibrosi polmonare generalmente porta a morte entro 5 anni.

Lo scompenso sinistro è più comune ed in al più 10 anni aumenta la pressione nei polmoni e si scompensa anche il cuore destro (scompenso congestizio).

Spostando il tronco in avanti i muscoli trazionano la cassa toracica allargandola e aumentando leggermente lo spazio respiratorio. I pazienti che hanno difficoltà respiratorie tendono ad assumere posizione seduta inclinata in avanti.

L’ansia aumenta il ritmo respiratorio, se si è costretti a respirare velocemente per problemi respiratori aumenta l’ansia.

Altri sintomi: ridotta tolleranza allo sforzo fisico, gonfiore alle caviglie, aumento della pressione giugulare.

Sintomo classificato da poco: **bendopnea** difficoltà nella respirazione in posizione inclinata in avanti (es. legandosi le scarpe).

Scompenso cronico: Morte ischemica progressiva dei miocardiociti (angina pectoris, dolore ricorrente al petto causato da ischemia del miocardio). Si aggrava progressivamente per ipossia ai miocardiociti. Può sfociare nell’infarto del miocardio. Può essere causata dagli effetti dannosi del meccanismo di compenso (stimolazione del sistema simpatico che produce catecolamine ed aumenta ulteriormente il ritmo e forza di contrazione del cuore).

Sistema adrenergico: + contrattilità, ipertrofia miocardica, Effetti tossici sui miocardiociti.

Angiotensina II: +ipertrofia miocardica. Alterazione dell’espressione genica delle proteine contrattili.

Citochine: +ipertrofia miocardica, Rimodellamento della matrice extracellulare con dilatazione. La parete perde miocardiociti e si sostituisce con matrice connettivale più lassa, il cuore quindi si riempie di più e presenta contrazioni “sballate”.

Edemi cardiaci:

Abbassamento della gittata cardiaca riduce la perfusione degli organi, nel rene ciò causa attivazione dell'apparato iuxtaglomerulare con aumento di angiotensina e di aldosterone, da ciò deriva ritenzione di sodio e di acqua con aumento della volemia e della trasudazione dai vasi, l'effetto è l'**edema**. Allo stesso tempo l'aumento della pressione venosa (causato anch'esso dall'insufficienza cardiaca) aumenta la trasudazione dai capillari contribuendo all'edema a sua volta.

Segno caratteristico dell'edema da trasudazione è la lentezza nel ritorno alla forma normale in seguito a pressione con le dita (pitting).

Fisiopatologia Generale del Rene:

(introduzione sulla struttura del nefrone)

L'endotelio dei capillari peritubulari prossimali produce **eritropoietina(EPO)** (insieme alla renina e alla vitamina D3 costituiscono la secrezione endocrina del rene).

- Glomerulo: filtrazione.
- Apparato iuxtaglomerulare: renina.
- Endotelio peritubulare proximale: EPO.
- Tubulo proximale: Riassorbe acqua, calcio, potassio, fosfato, bicarbonato, glucosio, peptidi, aminoacidi. Elimina idrogenioni.
- Ansa di Henle: Tratto discendente: riassorbimento di acqua. Tratto ascendente: riassorbimento di sodio e altri elettroliti.
- Tubulo contorto distale: Riassorbimento sodio e acqua.
- Dotto collettore: come tubulo distale.

Funzioni del rene:

- Regolazione elettroliti.
- Regolazione volemia.
- Regolazione pressione arteriosa (volemia e sistema renina-angiotensina-aldosterone).
- Eliminazione urea, acido urico e farmaci.
- Secrezione ormoni (EPO, renina, vitamina D3).

Per capire le patologie è utile separare le funzioni di glomerulo e tubuli.

Glomerulo: filtra acqua e piccole molecole, no proteine. Apparato iuxtaglomerulare lì vicino produce renina.

Tubuli: riassorbono metaboliti (glucosio, glutazione), elimina acidi (H⁺), riassorbe acqua ed elettroliti.

Meccanismi patologici divisi in (solo qui, in clinica se ne fottono, però per fare le cose bene vanno capite bene):

- **Glomerulopatie:** interessano principalmente il glomerulo. Il punto critico per le glomerulopatie è la membrana di filtrazione.
- **Tubulopatie.**

Danno glomerulare:

Meccanismi immuno-mediati:

- **Autoanticorpi** contro le proteine della membrana basale glomerulare (autoantigeni + autoanticorpi = immunocomplessi).
- **Antigeni da agente infettivo** che si bloccano nella membrana di filtrazione e richiamano anticorpi. (Di nuovo intasamento da immunocomplessi).
- **Antigeni solubili** legati ad anticorpi (immunocomplessi circolanti) che rimangono bloccati nella membrana.

Gli immunocomplessi attivano il complemento e poi i neutrofili, attivazione del processo infiammatorio. I neutrofili attivati degranulano e fanno un casino grosso: la glomerulopatia.

I neutrofili nel glomerulo trovano l'endotelio attivato e degranulano all'interno del capillare danneggiando l'endotelio (danno micro-angiopatico). Danneggiando l'endotelio viene a mancare il suo effetto anticoagulante, le piastrine in mancanza di prostaciline e di NO si aggregano e formano microtrombosi nel glomerulo (i glomeruli si “tappano”).

Sintomi (sindrome nefritica):

- Oliguria (da cui deriva iperazotemia).
- Ipertensione.
- Edema periorbitale (nelle fasi iniziali della nefropatia l'edema si presenta prima nei tessuti più lassi).

Se la situazione non si risolve la membrana basale si deteriora e si “sfonda”.

Sintomi (sindrome nefrosica):

- Proteinuria (albuminuria).
- Ipoproteinemia.
- Edema generalizzato (la diminuzione di proteina fa diminuire la pressione oncotica nei capillari).
- Ipogammaglobulinemia → infezioni frequenti.
- Iperlipoproteinemia (causata dalla perdita di LDL, il fegato si accorge della loro diminuzione e ne sintetizza in eccesso), aumento di colesterolo e rischio di aterosclerosi.
- Perdita di antitrombina III → Ipercoagulabilità, causa problemi soprattutto in presenza di placche aterosclerotiche perché facilitano la formazione di trombi.

- Ipovolemia (dovuta a ridotta pressione osmotica del plasma), riduzione dell’afflusso ematico renale, attivazione di renina-aldosterone come detto per gli edemi cardiaci. Peggioramento dell’edema. (Effetto detto **spirale dell’edema**)

(Suffissi: -ite, situazione acuta spesso risolvibile. -osi, situazione cronica grave, in questo caso spesso richiede trapianto).

Tubulopatie:

- No edemi.
- No ipertensione.
- Poliuria.
- Acidosi metabolica.

Le cause delle tubulopatie sono di due tipologie: ischemiche o tossiche.

Tubulopatie tossiche: Causate ad esempio da metalli pesanti che causano necrosi uniforme del tubulo prossimale.

Tubulopatie ischemiche: Colpiscono a tratti i tubuli, sono causate da insufficiente apporto di sangue dai capillari peritubulari, può succedere per ostruzione dell’arteria renale, ad esempio per trombosi indotte da placche aterosclerotiche oppure per caduta brusca e imponente della pressione arteriosa, in questi casi (shock) il rene rimane senza sangue perché la priorità della perfusione sono gli organi vitali.

Insufficienza renale:

Alterazione principale: **uremia**.

Si può avere insufficienza acuta o cronica, rispettivamente da nefrite o da nefrosi (per quanto riguarda le cause renali), spesso si presentano sintomatologie miste.

Cause pre-renali: Ipovolemia, insufficienza cardiaca, shock, ischemia renale.

Cause post-renali: Ostruzione delle vie urinarie.

Effetti patologici dell’uremia: vedi slide.

Ipopcalcemia: dovuta al fatto che l’assorbimento intestinale di calcio dipende dalla vitamina D3, la cui sintesi dipende dal rene.

Fisiopatologia della Pressione Arteriosa:

La pressione arteriosa dipende linearmente dalla gittata e dalle resistenze.

Ipertensione essenziale:

- Fattori genetici.
- Obesità.
- Dieta.
- Stress.
- Dieta ipersodica/ipercalorica.

Ipertensione secondaria:

- Stenosi dell’arteria renale.
- Ipertiroidismo.
- Patologie surrenaliche.

Effetti:

- Sovraccarico del ventricolo sinistro → ipertrofia cardiaca → ischemia relativa → infarto del miocardio.
- Arteriosclerosi → emorragie o ictus, ischemia renale cronica (nefrosclerosi), retinopatia ipertensiva.

SHOCK:

Insufficienza del circolo con grave ipotensione.

Perfusione insufficiente alla ossigenazione e nutrizione.

Può provocare deterioramento generalizzato delle funzioni cellulari.

Lo shock può essere **cardiogeno** o **ipovolemico**.

Shock cardiogeno:

- Necrosi ischemica.
- Gravi aritmie (es. fibrillazione).
- Tamponamento (emorragia nel sacco pericardico, ad esempio da trauma oppure da problemi nel drenaggio linfatico dei linfonodi mediastinici, che limita l’espansione del cuore).

Shock ipovolemico:

- **Assoluto (si perde volume):**
 - Emorragia.
 - Disidratazione.
 - Diarree profuse.
 - Ustioni estere.

- Ascite.
- **Relativo (il volume rimane ma si dilatano troppo i vasi periferici):**
 - Settico: batteriemia.
 - Anafilattico: Reazioni di ipersensibilità di tipo I.
 - Neurogeno: Lesioni cerebrali o midollari.

Fisiopatologia del Sistema Respiratorio

Si possono avere ostacoli al **riempimento** degli spazi respiratori (colpita la riserva inspiratoria ed il volume corrente) oppure allo **svuotamento** degli stessi (colpiti la riserva espiratoria ed il volume residuo).

- Patologie che ostacolano il **riempimento**: patologie **Restrittive** (es. polmoniti, broncopolmoniti, ARDS, polmoniti interstiziali, fibrosi).
- Patologie che ostacolano lo **svuotamento**: patologie **Ostruttive** (es. asma, enfisemi).

Patologie Restrittive:

Fibrosi Polmonare: invalidante, inesorabile, prognosi generalmente infausta.

Malattie polmonari interstiziali croniche che evolvono in FIBROSI:

- Polmonite interstiziale idiopatica.
- Malattie del tessuto connettivo (malattia reumatoide e sclerodermia).
- Malattie indotte da farmaci (agenti chemioterapici ed antineoplastici).
- Polmonite atipica (clamydia, micoplasmi, virus).
- Pneumoconiosi (inalazione di polveri minerali).
- Danno da radiazioni.
- Sarcoidosi.
- Alveoliti allergiche estrinseche (reazioni immuni a polveri organiche inalate).

Alla radiografia i polmoni presentano dei reticoli più chiari costituiti da i setti fibrosi ispessiti.

ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome

Causata da forte infiammazione del tessuto polmonare, i vasi si dilatano e fanno uscire un essudato ricco di fibrinogeno ed esso coagula nell'interstizio. Le cellule alveolari di tipo I vanno in necrosi. I macrofagi si attivano a distruggere la coagulazione e producono tessuto fibroso.

Con l'ispessimento delle membrane alveolo-capillari rallenta la diffusione dell'ossigeno quindi il sangue nei capillari diventa saturato più tardi, in prossimità della fine del capillare stesso.

Quando si ha l'edema interstiziale si può avere morte in fase acuta (70%) oppure fibrosi interstiziale che in alcuni casi porta a debole riduzione della funzionalità polmonare, ma più spesso la compromissione è importante e porta a decesso ugualmente.

Elementi che possono condurre ad ARDS:

- Aspirazione del contenuto gastrico.
- Tossicità da ossigeno (tende a produrre ROS).
- Inalazione di gas tossici.
- Fumo, Cloro.
- Polmonite batterica o virale.
- Reazioni avverse a farmaci.
- Danno da radiazioni.
- Veleni (paraquat).

Danno secondario che può portare ad ARDS:

- Shock traumatico.
- Batteriemia, setticemia.
- Ustione estese.
- Trasfusioni multiple.
- Embolismo gassoso.
- Pancreatite acuta.
- Coagulazione intravascolare disseminata.

Patologie Ostruttive:

Asma

Elementi:

- Contrazione della componente muscolare liscia del bronco.
- Ispessimento della tonaca mucosa del bronco.

- Aumento della secrezione mucosa.
- Essudazione di plasma nella sottomucosa (aumento di permeabilità dei vasi).
- Infiltrazione della mucosa da parte di eosinofili, mastociti, cellule linfoide, macrofagi.

Molte volte scatenata da meccanismi immunopatologici (allergie). Spesso si verifica in soggetti che presentano iper-reattività bronchiale.

Grande importanza ha l'aspetto ansioso, sia come conseguenza della crisi ma può anche esserne la causa scatenante.

L'espettorato contiene cristalli di Charcot-Leyden (granuli degli eosinofili) e spirali di Curschmann (tappi di muco delle piccole vie respiratorie).

Enfisema

Spesso causata da un deficit di alfa-1-antitripsina, che non riesce ad inibire l'elastasi la quale degrada l'impalcatura di fibre elastiche dei setti interalveolari. Aumenta la compliance polmonare e si riduce il ritorno elastico aumentando lo sforzo in espirazione, si riduce inoltre la superficie respiratoria.

Peggiorata da cause come il fumo che producono irritazione cronica e inducono i macrofagi a produrre elastasi.

Dispnea (in realtà è un sintomo):

Causata da iperattivazione dei centri respiratori indotta dai chemocettori che segnalano mancanza di ossigeno ed eccesso di anidride carbonica (ipossia). La carenza di ossigeno nel sangue può essere causata da riduzione degli scambi respiratori, gravi anemie, insufficienza ventricolare sinistra (ristagno nel circolo polmonare). Può essere causato anche da psicosi.

Equilibrio Ventilazione/Perfusione:

Ventilazione bloccata, perfusione normale → ipossia (ostruzione delle vie aeree, enfisema, atelettasie, malattie della parete toracica).

Ventilazione normale, perfusione bloccata → ipossiemia (embolia polmonare).

Perfusione senza ventilazione: **shunt** (passaggio di sangue senza scambi gassosi).

Ventilazione senza perfusione: **spazio morto**.

Fibrosi Polmonare Idiopatica

Il polmone perde gradualmente gli spazi respiratori e si "epatizza" (inizia a somigliare al fegato).

Si ha proliferazione dei fibroblasti, transizione epitelio-mesenchimale (segno di patologia neoplastica), alterazioni a carico dei linfociti T regolatori.

Fibrosi cistica

Dovuta a mutazioni a carico della proteina canale CFTR che non fa uscire anione cloruro, si produce così muco polmonare molto viscoso che ristagna con conseguente infiammazione, infezioni ricorrenti, edema, broncospasmo, polmoniti, broncopolmoniti, insufficienza respiratoria, sovraccarico del cuore destro, metaplasia squamocellulare, ascessi, fibrosi ed infine morte.

Inizialmente considerata una malattia polmonare adesso si sono trovati coinvolgimenti di molti altri organi come intestino, pancreas esocrino e poi endocrino e ghiandole sudoripare.

Siamo un paese di fessi che non paga la ricerca.

Però siamo più intelligenti dei francesi e di tanti tedeschi.

I governi non capiscono una cippa indipendentemente dallo schieramento politico.

All'estero si mangia male.

Fisiopatologia dell'equilibrio idrico

Liquido: totalizza il 70% del peso corporeo

45% fluido intracellulare

25% fluido extracellulare (20% liquido interstiziale, 5% plasma)

L'acqua si assume con l'alimentazione e

dal metabolismo.

L'acqua si elimina con urina, feci, sudore, respirazione.

I problemi dell'equilibrio idrico si dividono in eccesso di acqua (iperidratazione) o carenza di acqua (disidratazione).

La disidratazione si divide a sua volta in tre tipi:

- **Isotonica:** Perdita di acqua e sodio rimane proporzionata. Es. emorragie. Sete, cute e mucose secche, problemi emodinamici, shock nei casi più gravi.
- **Iperotonica:** Si perde più acqua che sodio. Es. prolungata carenza di liquidi, febbre, ostruzione esofagea. Sete molto intensa, cute e mucose molto secche.
- **Ipotonica:** Si perde più sodio che acqua. Es. alcune malattie renali. Il paziente non ha sete, è apatico.

Iperidratazione:

- **Isotonica:** Tipica dell'edema.
- **Iperotonica:** Trattene più sodio che acqua, errori medici, eccessiva infusione di soluzioni saline ipertoniche.
- **Ipotonica:** Ritenzione di sodio insufficiente rispetto ad acqua. Somministrazione eccessiva di soluzioni povere di elettroliti.

L'equilibrio tra uscita ed entrata di liquidi nei capillari mantiene costante la quantità di fluido nell'interstizio. Se prevalgono le uscite si ha l'edema.

Cause di formazione dell'edema:

- **Aumento della pressione idrostatica:** Es. diminuzione del ritorno venoso nell'insufficienza cardiaca, ostruzioni venose, ustioni.
- **Diminuzione della pressione oncotica:** Diminuisce il riassorbimento da parte del versante venoso del capillare. Es. Malattie renali (proteinuria), malattie epatiche (mancata sintesi di albumina e proteine ematiche).
- **Ostruzione linfatica:** Es. Ostruzione dei linfonodi, esportazione chirurgica dei linfonodi.

- **Aumentata permeabilità dell'endotelio capillare:** Es. infiammazione.

Differenza tra essudato e trasudato: nell'essudato si ha concentrazione di proteine più elevata, presenza di fibrinogeno e di cellule.

Aumento della pressione idrostatica → Trasudazione → edemi venosi e linfatici (localizzati).

Diminuzione della pressione oncotica → Trasudazione → edemi epatici (generalizzati, a volte ascite, in questo caso si rende necessaria la paracentesi ovvero rimozione di fluido dalla cavità peritoneale) oppure edemi renali (generalizzati).

Vasodilatazione attiva / permeabilizzazione → Essudazione → edemi infiammatori (localizzati, in concomitanza con altri segni di infiammazione).

Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base

Il mantenimento del pH plasmatico tra 7.35 e 7.45 è fondamentale, al di fuori del range 6.8-7.9 non si ha più la compatibilità con la vita.

Gli acidi prodotti dal metabolismo sono eliminati dal polmone (CO₂) e dal rene (acidi non volatili, ammonio, fosfato, e simili).

(Omessa definizione di pH, acido e base. Funzionamento dei sistemi tampone. Già trattate nel corso di chimica).

Nell'uomo si hanno tre sistemi tampone: **bicarbonato**, **fosfato** ed **emoglobina**.

Tampone bicarbonato: Bilanciamento tra la concentrazione di CO₂ e HCO₃⁻ principale, si basa sulla presenza dell'enzima anidrasi carbonica. È mantenuta dal rene, se si perde epitelio tubulare si perde la capacità di riassorbire bicarbonato o di eliminare H⁺, il paziente intossicato da metallo pesante (danneggia l'epitelio tubulare) va in acidosi.

Tampone fosfato: HPO₄²⁻ + H⁺ ↔ H₂PO₄⁻

Emoglobina: Capace di legare H⁺, nei polmoni cede H⁺ che si ricombina con lo ione bicarbonato per produrre CO₂ (espulsa) e acqua (in parte espulsa).

CO₂: prodotto del metabolismo ossidativo, trasportata nel sangue disciolta, legata ad emoglobina e come bicarbonato. Eliminato nei polmoni.

Controllo polmonare dell'equilibrio acido-base: Controllata da diminuzione o aumento del ritmo respiratorio. Reso possibile dalla sensibilità agli idrogenioni dei centri del respiro nell'encefalo.

Controllo renale dell'equilibrio acido-base: Acidi non volatili escreti nelle urine. Nel filtrato renale gli idrogenioni si legano a tamponi (fosfato, solfato e ammonio). Il bicarbonato viene riassorbito, se il tubulo perde la capacità di riassorbire bicarbonato o espellere idrogenioni si va in acidosi grave.

Acidosi:

pH < 7.35

Cause:

- Insufficienza respiratoria.
- Perdita di bicarbonat (diarrea).
- Insufficienza renale (diminuzione di riassorbimento di bicarbonato, ridotta escrezione di idrogenioni).

Acidosi:

pH > 7.45

Cause:

- Iperventilazione.
- Perdita eccessiva di acidi non volatili (es. vomito).
- Eccessiva ingestione di basi (es. eccessivo uso di anti-acidi).

Il bicarbonato si perde con le feci (da sotto), gli acidi si perdono con il vomito (da sopra).

Meccanismi di compenso:

- **Renale:**
 - Impiega tempo (24h dopo danno respiratorio).
 - Potente e a lungo termine.
 - Agisce su escrezione e ritenzione di bicarbonato e idrogenioni.
- **Polmonare:**
 - Immediato.
 - A breve termine.

Acidosi: Aumenta la respirazione immediatamente, aumentando l'eliminazione di CO₂. Più lentamente aumenta l'escrezione di acidi da parte del rene.

Alcalosi: Rallenta la respirazione per diminuire l'eliminazione di CO₂, più a lungo termine il rene aumenta l'escrezione di bicarbonato.

Acidosi metabolica: Aumento di acidi non volatili (ipossia, diabete, overdose di salicilati, digiuno prolungato). Diminuzione della clearance di idrogenioni (insufficienza renale). Perdita di bicarbonato.

Sintomi:

- Anoressia.
- Nausea e vomito.
- Fatica muscolare.

- Diarrea.
- Se causata dal diabete respiro di Kussmaul (più veloce e profondo del normale) e coma.

Acidosi respiratoria: Causata dal polmone, es. patologie ostruttive, ipoventilazione, sindrome ARDS, congestione polmonare severa.

Sintomi:

- Sintomi neurologici (cefalea, tremore).
- Depressione respiratoria.
- Paralisi e coma.

(Se si ribalta la macchina ricordarsi di uscire dal lato di sopra sennò si può rimanere schiacciati)

Alcalosi respiratoria: iperventilazione da febbre o ansia, tossicità da salicilati, infezioni cerebrali.

Sintomi:

- Iperventilazione.
- Sintomi neurologici (vertigini).
- Convulsioni e coma.

Alcalosi metabolica: Perdita di acidi (vomito), Aumento del bicarbonato (ingestione di antiacidi, eccessivo uso di soluzioni di bicarbonato) diminuzione del fluido extracellulare, alterazione elettrolitiche.

Sintomi:

- Neurologiche.
- Aritmie.
- Coma.

Fisiopatologia del sistema endocrino:

Gli ormoni sono molecole segnale prodotte da una cellula endocrina, trasportate nel circolo ematico che influenzano una cellula bersaglio tramite recettori di membrana oppure citoplasmatici.

Gli ormoni spesso sono trasportati da proteine plasmatiche, es. albumina.

Per quanto riguarda i processi patologici si possono avere problemi nella produzione, nella secrezione, nelle proteine di trasporto, oppure modificazioni del recettore, a volte di tipo autoimmune, o della catena di trasduzione.

A carico della sede di produzione dell’ormone si possono avere: agenesia della ghiandola endocrina, alterazioni genetiche a carico dell’ormone, alterazioni nei meccanismi di secrezione, tumori benigni o maligni.

A carico del trasporto dell’ormone si possono avere: proteine di trasporto alterate o assenti, presenza di autoanticorpi che bloccano la proteina ormonale, presenza di autoanticorpi che stimolano il recettore, somministrazione oatrogena di ormoni o farmaci interferenti.

A carico della stazione di arrivo si possono avere: ageneia dell’organo bersaglio, alterazioni genetiche a carico del recettore, diminuita sensibilità indotta da iperstimolazione (es. diabete mellito nell’anziano), contaminazione ambientale con sostanze chimiche interferenti (es. agenti estrogeno-mimetici o altri interferenti endocrini).

Condizioni:

- Diminuita produzione di ormone.
- Eccessiva produzione di ormone.
- Produzione di ormoni anomali.
- Anomalie nel trasporto plasmatico.
- Resistenza delle cellule bersaglio.
- Anomalie del trasporto ormonale.

Meccanismi:

- Alterazioni intrinseche della ghiandola.
- Alterazioni dei sistemi di controllo.
- Produzione ectopica dell’ormone.
- Alterazioni del sistema immunitario.
- Liberazione passiva dell’ormone per distruzione della ghiandola.
- Cause iatrogene.

Amiloidosi

Accumuli progressivi nei parenchimi di glicoproteine plasmatiche modificate dal reticoloendotelio.

L’amiloide si evidenzia con il colorante Rosso congo.

Nella milza si può avere accumulo diffuso oppure accumulo perivascolare (visibile ad occhio nudo, aspetto “a sagù”).

Nle fegato l’amiloide si accumula negli spazi di Disse ed attorno ai sinusoidi, isolando gli epatociti dal flusso sanguigno.

Nel miocardio si ha raramente deposizione massiccia perivascolare con scompenso cardiaco giovanile. (miocardiopatia dilatativa).

Colon-retto: biopsia confirmatoria, si usa come metodo diagnostico.

Spesso si riconoscono “laghi” di amiloide all’interno di un tumore maligno. es. carcinoma midollare della tiroide.

Può colpire reni, sistema nervoso, sindrome del tunnel carpale, occhio, miocardio, fegato, altro.

Con il microscopio a scansione si evidenzia la struttura fibrosa ad elica delle proteine amilodi, si tratta di accumuli di foglietti beta impilati a costruire fili molto lunghi.

Si riconoscono vari tipi di amiloidosi:

Amiloidosi primarie (Alzheimer e amiloidosi cardiaca)

Amiloidosi secondarie (es. in tumori o infiammazioni croniche, tubercolosi, osteomieliti, ascessi, artriti).

Amiloidosi familiare (Polineuropatia idiopatica familiare, febbre familiare mediterranea).

Amiloidosi d’organo

Classificazione in base al tipo di fibra accumulata:

- Alzheimer: peptide A4.
- Amiloidosi cardiaca, polineuropatia idiopatica familiare: prealbumina A.
- Febbre familiare mediterranea, tutte le infiammazioni croniche, carcinoma renale e malattia di Hodgkin: Amiloide AA.
- Plasmacitoma e linfoma immunoblastico: Amiloide AL.
- Carcinoma midollare della tiroide, insulinoma, secretinoma, altri tumori endocrini: Amiloide AE.
- Polienuropatia idiopatica familiare, cardiomiopatia amiloidotica TTR: Amiloide TTR.

Struttura molecolare: foglietti beta affiancati, connessi da legami deboli ed impilati uno sopra all’altro per formare la fibra.

- Prealbumina A: deriva dalla prealbumina del siero.
- Amiloide AA: deriva da SAA (proteina del siero).
- Amiloide AL: deriva delle catene leggere delle Ig.
- Amiloide AE: deriva da precalcitonina, insulina, porzioni di ormoni peptidici.
- Amiloide TTR: deriva dalla transtiretina.

Come si arriva dai precursori ai “pacchi” di amiloide?

Es: Deposizione di amiloide AA.

L’amiloide AA si depone solo dopo che il reticoloendotelio ha parzialmente digerito la proteina SAA che circola nel sangue (funzione non definita, forse coinvolta nel metabolismo dei lipidi, sembra collabori con le lipoproteine. Il fegato aumenta la sua produzione in presenza di Interleuchina 1. SAA è quindi una proteina che aumente in fase acuta dell’infiammazione). In alcune persone, per motivi ignoti, la parziale digestione la fa depositare.

L’amiloide AL deriva dalla deposizione di catene leggere degli anticorpi (processo simile alla SAA).

La deposizione dell’amiloide endocrina deriva da pezzi di ormone che vengono degradati parzialmente nei lisosomi delle cellule tumorali.

Nei tessuti si trovano associati ad accumuli di amiloide P, che deriva dalla proteina SAP (nel sangue, funzione ignota).

Solo quando all’accumulo si associano glucosaminoglicani compaiono le strutture fibrillari.

La deposizione di materiale amiloide “infarcisce” gli stromi comprimendo le cellule parenchimali inducendo anossia, atrofia ed apoptosi.

Rene:

- Proteinuria
- Insufficienza
- Uremia

Cuore:

- Aritmie
- Scompenso congestizio

Intestino:

- Disturbo di motilità
- Malassorbimenti

Sistema Nervoso:

- Polineuropatie

Lingua:

- Disturbi di deglutizione e fonazione (la lingua si ingrossa)

Esistono anche altri tipi di amiloidosi, vengono scoperte continuamente di nuove. Un tipo di proteinopatia è anche la sindrom di creutzfeldt-jakob, che può essere di origine iatrogena, alimentare o genetica.

Le Sindromi Paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche in molti pazienti oncologici costituiscono una porzione importante della sintomatologia.

Si definiscono come insiemi di segni e sitnomi che si presentano in un paziente neoplastico la cui origine non è riferita direttamente al tumore.

- Endocrine proprie: es. ipertiroidismo da tumore alla tiroide.
- Endocrine improprie: es. tumori (il più frequente è quello del polmone) che producono ACTH e quindi inducono ipercorticosurrenalismo (sindrome di Cushing).

- Non endocrine.
- Neurologiche.

Sindromi Paraneoplastiche endocrine proprie.

Adenoma corticosurrenale: eccessiva produzione di cortisolo (S. di Cushing) o aldosterone (S. di Conn).

Adenoma del pancreas endocrino: eccesso di insulina o di glucagone (ipoglicemia o iperglicemia).

Carcinoide dell'intestino (somiglia ad un carcinoma ma si comporta nella maggior parte dei casi come un tumore benigno): produzione di serotonina, norepinefrina, enteroglucagone. (diarrea, broncospasmo, flush cutaneo).

APUDomi

(Amine Precursor Uptake and Decarboxilation)

Originano tutti da cellule originate in una porzione della doccia neurale che poi migrano in una varietà di tessuti come:

- Cellule C della tiroide.
- Cellule cromaffini della midollare del surrene.
- Cellule di Kutchitsky.
- Melanociti.
- Cellule pancreatiche.

Ecco perché si ritrovano gli stessi ormoni prodotti da tessuti apparentemente non correlati (sia in condizioni fisiologiche che patologiche).

L'iperincrezione di serotonina origina la sindrome carcinoide.

Sindromi paraneoplastiche non endocrine:

Vasculopatie, emopatie, disproteinemie, ecc... (vedi slide).

Sindromi paraneoplastiche neurologiche:

Atassia, degenerazione cerebellare, encefalomielopatia, miasteina, retinopatia,... (vedi slide).

L'invecchiamento

L'invecchiamento di norma è un processo fisiologico, in altri casi si ha invecchiamento patologico (accelerato).

Negli anni sono state sviluppate varie teorie per cercare di spiegare l'invecchiamento, dall'autointossicazione (Metchnikoff, 1904), error catastrophe (Orgel, 1963), wear and tear (Sacher, 1966), stress damaging (Selye, 1970).

A livello cellulare sono state sviluppate teorie che coinvolgono i mitocondri ed i cromosomi (vedi slide per i dettagli).

I bersagli molecolari coinvolti nel danno sono soprattutto DNA e proteine.

Nel modello murino sono stati identificati geni collegati all'invecchiamento es. gene XPD (coinvolto nello xeroderma pigmentoso) se mutato in modo omozigote accelera l'invecchiamento e SIRT1 (metilazione degli istoni) se mutato causa vari quadri di invecchiamento accelerato. Tra le proteine coinvolte nell'invecchiamento si hanno proteine coinvolte nel metabolismo energetico, nelle reazioni allo stress, nella difesa da mutazioni e nel mantenimento dell'equilibrio ormonale, altre ancora hanno funzione ignota.

Progerie sindromi che implicano invecchiamento accelerato.

Meccanismo dell'accumulo di danno non riparato:

1. **azione dei Radicali liberi**
2. **glicosilazione non enzimatica (glicazione)**

Azione dei radicali liberi: effetti sul DNA (danno genetico), modificazione delle proteine con perdita di funzione.

È necessario mantenere un equilibrio nella presenza di ROS, che sono fisiologicamente prodotti da mitocondri, perossisomi, lipossigenasi, NADPH ossidasi, citocromi p450 e distrutti dalle difese antiossidanti. Diversi agenti possono indurre produzione di ROS come raggi UV, radiazioni, farmaci, citochine infiammatorie, ecc...

Malformazioni congenite

Errori di sviluppo, intrauterino o postnatale. La caratteristica è che si vede alla nascita.

Difetti enzimatici

Può causare danni in vari modi:

- Assenza del prodotto finale.
- Accumulo di un intermedio
- Vie periferiche che trasformano un intermedio in prodotti spuri. Si attivano in modo apprezzabile solo quando l'intermedio si accumula perché hanno affinità inferiore.

Accumuli lisosomiali

4 famiglie principali di malattie:

1. Glicosidosi (accumulo di glicolipidi).
2. Mucopolisaccaridosi (accumulo di polisaccaridi complessi).
3. Glicogenosi (accumulo di glicogeno).
4. Mucolipidosi (accumulo di lipidi complessi).

Gangliosidosi

Danneggia principalmente il tessuto nervoso, a causa della vita prolungata delle cellule neuronali.

La più famosa è la malattia di Tay-Sachs, deriva dalla carenza di enzima Esoso-aminidasi A che porta ad accumulo di gangliosidi nel citoplasma, questi gangliosidi vengono inglobati dai lisosomi ma anche in questa sede non vi è l'enzima adatto alla degradazione, si formano quindi accumuli dal caratteristico aspetto "a buccia di cipolla". I sintomi sono: ritardo mentale, ridotta mobilità durante lo sviluppo, degenerazione retinica, cecità, sordità. La prevalenza è di circa 1:320000, negli ebrei ashkenazi americani raggiunge 1:30. Prevalenza aumentata si riscontra anche nei canadesi francesi e nella comunità Cajun della Louisiana. La malattia di Tay-Sachs rappresenta una delle 3 gangliosidosi GM2.

Sulla stessa via metabolica si hanno le gangliosidosi GM1 dovute alla carenza dell'enzima **beta-galattosidasi** e le **sfigomielinosi** come la malattia di Niemann-Pick, determinata dall'accumulo lisosomiale di sfingomielina a livello di fegato, milza, linfonodi, tonsille, midollo osseo, polmoni, intestino. I sintomi si manifestano alla nascita o nei primi 6 mesi e sono:

- Addome prominente.
- Linfadenomegalie.
- Arresto della crescita, vomito, febbre.
- Atassia, disartria, disfagia, demenza ed epilessia.

Causa morte entro 1-2 anni.

Si conoscono 4 tipologie:

1. Tipo A: mutazione missenso della sfingomielinasi (SMPD1), colpisce il SNC con accumulo cerebrale ed a livello dei bulbi oculari.
2. Tipo B: stessa tipologia di mutazione, accumulo solo viscerale.
3. Tipo C: mutazione NPC1 e NPC2 (trasportatori intracellulari di lipidi).
4. Tipo D: mutazione NPC1 con antenati nella Nuova Scozia.

Prevalenza circa 1:250000 (1:40000 negli ashkenazi).

Glucocerebrosidosi (malattia di Gaucher)

Dovuta a mutazioni dell'enzima glucocerebrosidasi (stacca glucosio dalla ceramide), sulla stessa via metabolica. Causa accumulo di glucocerebroside. Il cerebroside derivante dal catabolismo delle membrane cellulari perciò si accumula nei fagociti e nel sistema nervoso centrale.

Se ne conoscono 3 forme:

1. Tipo 1: forma cronica non cerebrale, l'attività enzimatica è ridotta ma ancora presente. Splenomegalia, trombocitopenia, sanguinamenti, anemia, astenia.
2. Tipo 2: forma cerebrale infantile, assenza completa di attività enzimatica, splenomegalia, sintomi a livello del SNC, letale in età infantile.
3. Tipo 3: giovanile con interessamento del SNC.

Ovviamente altre mutazioni a carico di altri enzimi portano ad altre patologie dovute ad accumulo anomalo di lipidi (troppe per essere elencate in questa sede).

Mucopolisaccaridosi

Famiglia di malattie causata dall'assenza o malfunzionamento di enzimi lisosomiali che degradano GAG. Tra queste si annoverano:

- **Malattia di Hurler:** Anche nota come gargoilismo per le deformità facciali che comporta, dipende da una deficienza dell'enzima alfa-L-iduronidasi che degrada l'acido alfa-L-iduronico non solfonato, un componente dei GAG dermatan-solfato ed eparan-solfato. Si può presentare con macrocefalia, fronte prominente, cranio allungato, naso appiattito. L'aspettativa di vita è di circa 8.7 anni.
- **Sindrome di Sanfilippo:** è la mucopolisaccaridosi che presenta i sintomi fisici meno accentuati, può manifestarsi con rallentamento dello sviluppo seguito da declino cognitivo fino alla demenza. Nelle fasi terminali il soggetto diventa sempre più immobile e non responsivo. L'aspettativa di vita non va molto oltre i 20 anni. Si presenta in 4 forme clinicamente indistinguibili però causate da mutazioni a carico di enzimi diversi della catena degradativa dei GAG.
- **Malattia di Maroteaux-Lamy:** dipende da difetti nell'enzima arilsolfatasi B, coinvolto nella degradazione di dermatan-solfato e condroitin-solfato. I sintomi fisici sono simili alla malattia di Hurler, a differenza delle altre mucopolisaccaridosi i soggetti affetti hanno spesso intelligenza normale. I sintomi neurologici possono includere cataratta, sordità, inspessimento della dura madre che causa dolore per la compressione di nervi e loro radici.
- **Malattia di Morquio:** I soggetti affetti nascono sani, i sintomi insorgono intorno a 1-3 anni con deformazione della cassa toracica e del cranio. Possono essere presenti perdite dell'udito e offuscamento della cornea. L'intelligenza è generalmente normale se non si instaura idrocefalo (non trattato).

Glicogenosi

Famiglia di malattie causate da accumulo di glicogeno. Fisiologicamente le riserve di glicogeno sono a livello di fegato e muscolo, con accumuli minori in altre sedi. Accumuli eccessivi causano epato-splenomegalia. Vari enzimi possono andare in contro a mutazioni ed indurre quadri clinici diversi.

Si classificano in 3 famiglie:

- **Forme epatiche:** Accumulo di glicogeno nel fegato, epatomegalia ed ipoglicemia.
- **Forme muscolari:** Debolezza muscolare, crampi muscolari.
- **Malattia di Pompe:** Deficit di maltasi acida, accumulo di glicogeno nei lisosomi di molti organi, le altre forme lo accumulano nel citoplasma.

Malattia di Pompe

Causata da più di 200 mutazioni differenti (identificate finora). Trasmissione autosomica recessiva (17q25). Si presenta in 3 forme:

- Infantile: attività enzimatica <1%, cardiomiopatie, miopatie.
- Forma giovanile: Miopatie progressive.

- Forma adulta: Miopatia lentamente progressiva.

Il danno deriva da accumulo di glicogeno a livello lisosomiale nelle cellule muscolari che ne disturbano la funzione e ne aumentano le dimensioni.

Nella forma infantile causa:

- Macroglossia: difficoltà nutrizionale a causa delle dimensioni della lingua.
- Deficit di respirazione: polmonite.
- Pseudo-ipertrofia cardiaca (ingrossamento dei miocardiociti dovuto ad ingrossamento dei lisosomi).
- Ipotono muscolare.

Aminoacidopatie

Fenilchetonuria:

Difetto dell’enzima fenilalanina idrossilasi nella via metabolica della fenilalanina. La fenilalanina si accumula e viene convertita in acido fenilpiruvico tramite vie periferiche. L’acido fenilpiruvico disturba lo sviluppo neuronale.

La terapia ad oggi è l’identificazione precoce (screening neonatale obbligatorio) e dieta priva di fenilalanina nei primi anni di vita. La dieta deve essere ripresa durante la gravidanza nelle donne affette.

Dato che la tirosina (derivata dalla fenilalanina) è necessaria alla sintesi di melanina i soggetti affetti si presentano con pelle chiarissima e capelli biondi (simili agli albin).

Sulla stessa via metabolica si hanno altre aminoacidopatie come: **Tirosinemia (tipo II e III)**, **Alcaptonuria** ed anche l’albinismo.

Malattie monogeniche: alterazioni di recettori di membrana o loro sistemi di trasporto

Ipercolesterolemia familiare: Autosomica recessiva ma i portatori sono molto numerosi. Mutazione del recettore per l’apolipoproteina B100 che permette il legame e l’ingresso delle LDL. Più di 1000 mutazioni note, prevalenza degli eterozigoti circa 1:500. La dinamica precisa della patologia dipende dal tipo di mutazione che interessa il gene, dalla ridotta produzione di mRNA, a riduzioni nella capacità di legame e trasporto, ecc...

Si classificano le varie forme in 5 classi:

1. Mutazioni non-senso, mancanza totale del recettore.
2. Recettore si accumula nel reticolo citoplasmatico, non può essere trasportato nel Golgi.
3. Il recettore non lega le LDL.
4. Il recettore non si lega alle fossette rivestite.
5. Mancata dissociazione tra recettore ed LDL.

Acondroplasia

Mutazione del recettore FGFR3 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*), il recettore quando attivato inibisce la crescita ossea. Tra i sintomi elenchiamo: macrocefalia, faccia intermedia retroposta, prognatismo mandibolare, iperlordosi lombare, micromelia rizomelica e acromelica, deviazione assiale degli arti, isodattilia, mano a tridente.

TODO: Manca Roba

Immuno-deficienze

Deficit di linfociti B: porta a infezioni da germi piogeni.

Deficit di linfociti T: porta a infezioni virali e da altri microbi intracellulari, tumori ad eziogenesi virale.

Deficit dell’immunità innata: Conseguenze variabili.

Cause delle immuno-deficienze

Fattori genetici, fattori estrinseci, infettivi, chimici, fisici e disontogenici (che riguardano lo sviluppo embrionale).

SCID:

Sindromi note come SCID (Severe Combined Immuno-Deficiency). Possono coinvolgere gli enzimi ADA, PNP o RAGA, tutti enzimi coinvolti nelle prime fasi di maturazione delle cellule staminali a linfociti, agiscono sia nella maturazione dei linfociti B che T).

Specifico dei linfociti B è l’enzima BTK (B-cell specific kinase), è un enzima fondamentale per collegare il BCR alle sequenze di trasduzione del segnale che portano alla proliferazione cellulare. Il soggetto affetto da mutazioni a carico di questo enzima non possono indurre la proliferazione dei linfociti B che hanno riconosciuto l’antigene. Si parla di **agammaglobulinemia** (mancano gli anticorpi che in analisi elettroforetica del plasma danno il picco gamma).

Specifico dei linfociti T: **SCID legata al cromosoma X da deficit di catena gamma-C**, la catena gamma-C è una porzione comune a tutti i recettori di citochine. **Sindrome di DiGeorge** porta a ridotto sviluppo di paratiroidi e timo, oltre ad alterazioni fenotipiche e ritardo mentale. È dovuta alla delezione parziale del cromosoma 22. Sul cromosoma 22 sono localizzati geni per molte proteine diverse come GP1BB (recettore piastrinico, se mutata porta a disturbi della coagulazione: sindrome di Bernard-Soulier) o SNAP29 (coinvolta nel trafficking neuronale, se mutata porta a disgenesi cerebrale, neuropatie, ittiosi, cheratoderma palmoplantare).

Il 95% dei casi deriva da mutazioni ex-novo, raramente si osserva ereditarietà dominante.

Sindromi da deficit di cooperazione B-T:

Si possono avere problemi della trasduzione del segnale del complesso TCR o deficit di molecole MHC-II, oppure mutazioni del complesso CD40-ligando che impediscono ai linfociti T-helper di attivare macrofagi e linfociti B (sindrome da iper-IgM legata al cromosoma X) perché è impedito lo switch isotipico degli anticorpi, continua quindi la produzione degli IgM che sono i primi ad essere prodotti.

Bear (Bare?) Leukocyte Syndrome

L’abbiamo già detto che i nuovayorkesi non si capiscono vero? Poi ci sono quelli di Kyoto, di Shenzhen, di Salerno...

Se ne riconoscono due tipi:

- Tipo I: Deficit di proteina TAP (proteina che trasporta i peptidi nel reticolo citoplasmatico in modo che possano essere legati agli MHC).
- Tipo II: Deficit di MHC-II.

Deficit di immunità innata

Riguardano le cellule e le proteine dell'immunità innata (ma dai...). Es. lisozima, complemento, macrofagi, leucociti (granulociti vari).

Oltre ai deficit di proteine del complemento direttamente si possono avere deficit di proteine di adesione che impediscono l'uscita dei linfociti dal vaso.

Sindrome granulomatosa cronica: Mutazioni a carico dei componenti dell'enzima NADPH ossidasi dei fagociti professionisti (citocromo B558). Non viene quindi prodotto il superossido (vanno in giro con la pistola scarica). L'accumulo che ne deriva porta a formazione di granulomi.

Deficit dell'attività microbica dei neutrofili:

- **Deficit di B558:** già visto.
- **Deficit di mieloperossidasi:** il leucocita è incapace di produrre acido ipoclorico che serve ad uccidere i patogeni.
- **Sindrome di Chediak-Higashi:** Eccessiva fusione di granuli citoplasmatici.

LAD: deficit di adesione leucocitaria

- **LAD tipo I:** difetto nell'espressione delle integrine leucocitarie.

Immunodeficienze da fattori estrinseci

- **Infezioni:** Es. HIV (progressiva distruzione di linfociti CD4+).
- **Malnutrizione proteico-calorica:** Alterazioni metaboliche con conseguente blocco della maturazione e funzione dei linfociti.
- **Trattamenti radio e chemioterapici:** Danni al midollo osseo.
- **Metastasi tumorali nel midollo osseo:** Infiltrazione nel sito di produzione dei leucociti.
- **Splenectomia:** Ridotta fagocitosi.