

Comprende versione

**ebook**



Maurizio Parola

# Patologia Generale ed Elementi di Fisiopatologia

**II Edizione**

R. Autelli  
C. Bocca  
P. Costelli  
G. Muzio  
E. Novo  
M. Parola  
F. Penna  
E. Tamagno



# Accedi ai contenuti digitali

# Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuo lettore!**



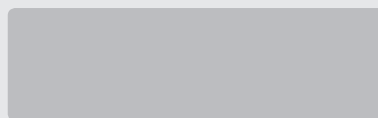
COLLEGATI AL SITO  
**EDISESUNIVERSITA.IT**

ACCEDI AL  
**MATERIALE DIDATTICO**

SEGUI LE  
**ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e accedere ai contenuti digitali.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.  
L'**accesso ai contenuti digitali** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edisesuniversita.it** e segui queste semplici istruzioni

## Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

## Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticali tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio. Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.
- **Capitoli di approfondimento.**

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.



# **Patologia Generale ed Elementi di Fisiopatologia**

---

**II Edizione**

**Maurizio Parola**



Maurizio Parola  
Patologia Generale ed Elementi di Fisiopatologia - II Ed.  
Copyright ©2020, EdiSES Università S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2024 2023 2022 2021 2020

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

*L'Editore*

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.*

*Fotocomposizione:*  
EdiSES Università S.r.l. - Napoli

*Fotoincisione e stampa:*  
Tipolitografia Sograte S.r.l.  
Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

*per conto della*  
EdiSES Università S.r.l. - Piazza Dante Alighieri, 89 - Napoli

**www.edisesuniversita.it**

ISBN 978 88 3623 0136

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi su [assistenza.edises.it](mailto:assistenza.edises.it).



# Autori

**RICCARDO AUTELLI**

*Università degli Studi di Torino*

**CLAUDIA BOCCA**

*Università degli Studi di Torino*

**PAOLA COSTELLI**

*Università degli Studi di Torino*

**GIULIANA MUZIO**

*Università degli Studi di Torino*

**ERICA NOVO**

*Università degli Studi di Torino*

**MAURIZIO PAROLA**

*Università degli Studi di Torino*

**FABIO PENNA**

*Università degli Studi di Torino*

**ELENA TAMAGNO**

*Università degli Studi di Torino*

## ***Coordinatore***

**MAURIZIO PAROLA**

*Università degli Studi di Torino*





# Prefazione

La prima edizione di questo testo era stata originariamente ideata al fine di offrire agli studenti dei vari Corsi di Laurea triennali delle Professioni Sanitarie un agile ed al contempo aggiornato ed adeguato strumento didattico volto a facilitare la comprensione dei tradizionali argomenti che costituiscono il nucleo della disciplina della Patologia Generale. In questa seconda edizione che vede la luce nel 2020, il testo è stato ulteriormente aggiornato e completato da nuovi capitoli che trattano gli argomenti principali di Fisiopatologia Generale. Per tradizione consolidata, nel nostro ordinamento la Patologia Generale è la disciplina che funge da ponte ideale e cruciale nel collegare le nozioni di base, acquisite al fine di comprendere la normale fisiologia dell'organismo umano, al determinarsi degli eventi patologici intesi come deviazione dalla norma. La Patologia Generale può essere in effetti definita come la disciplina che studia le cause, i meccanismi, l'evoluzione e le conseguenze degli eventi patologici e delle malattie, servendosi a tale scopo di strumenti di indagine che spaziano dall'osservazione morfologica all'analisi biochimica e funzionale ed alle moderne tecniche di biologia cellulare e molecolare.

Al fine di rendere agevole la comprensione degli argomenti fondanti della disciplina a studenti che incontrano la Patologia Generale nel primo o nel secondo anno di corso del proprio percorso formativo, sono stati adottati due criteri generali. In primo luogo si è cercato di fornire allo studente una sintesi, per quanto possibile equilibrata ed aggiornata, di concetti e nozioni, evitando di indulgere sia ad una eccessiva attenzione per il dettaglio molecolare che ad una altrettanto eccessiva banalizzazione di eventi e processi. Questo primo criterio è dettato dal convincimento che gli studenti di un corso di laurea di livello universitario, volto a formare importanti figure professionali in ambito sanitario, debbano essere sempre spinti a riflettere, a porsi domande sulla complessità degli eventi e dei processi dei quali, a vario titolo, si occupano. Nella prima parte del testo, gli argomenti sono stati presentati sotto forma di un percorso idealmente destinato ad accompagnare lo studente nella comprensione delle principali cause e dei meccanismi capaci di determinare danno e/o morte cellulare, nonché nella comprensione degli eventi e dei processi fondamentali che ne possono scaturire (reazione infiammatoria, riparazione delle lesioni, risposta immunitaria, neoplasie). Nella seconda parte del testo sono stati introdotti i nuovi capitoli, che affrontano i fondamenti di Fisiopatologia Generale, la cui trattazione è prevista dai programmi dei Corsi di Studio triennali delle Professioni Sanitarie. Sarà ovviamente compito del singolo docente scegliere, in relazione alla tipologia specifica del Corso di Laurea, gli argomenti da inserire nel proprio programma e gli eventuali approfondimenti, servendosi ove il caso anche di quelli che vengono offerti on-line (Capitoli 13 e 14) a completamento di questa seconda edizione del testo.

Nel terminare questa breve prefazione alla seconda edizione, devo ringraziare tutti i colleghi ed amici del settore MED04 (Patologia Generale) che hanno contribuito alla revisione di questo testo e, in particolare, alla stesura dei nuovi capitoli dedicati alla Fisiopatologia Generale: Riccardo Autelli, Claudia Bocca, Paola Costelli, Giuliana Muzio, Erica Novo, Fabio Penna, Elena Tamagno.

Un sentito ringraziamento va anche all'Editore, che ha voluto ed incoraggiato la preparazione della seconda edizione del testo nella sua nuova veste, ed ai redattori e collaboratori della casa editrice EdiSES Università, che col loro contributo l'hanno notevolmente facilitata.

*Maurizio Parola*



# Indice generale

## PATOLOGIA GENERALE

### Capitolo 1 Il punto di partenza: dalla lesione alla morte cellulare 3

- 1.1** Note introduttive 3
- 1.2** Cause che determinano risposte adattative o danno cellulare 3
  - 1.2.1** Danno da agenti fisici 4
  - 1.2.2** Danno da agenti infettivi 5
  - 1.2.3** Danno conseguente a immunità innata e acquisita 5
  - 1.2.4** Danno da alterazioni del genoma 5
- 1.3** Risposte di tipo adattativo 5
  - 1.3.1** Iperplasie 6
    - 1.3.1.1** Iperplasia fisiologica 6
    - 1.3.1.2** Iperplasia patologica 7
  - 1.3.2** Ipertrofie 7
    - 1.3.2.1** Ipertrofia fisiologica 7
    - 1.3.2.2** Ipertrofia patologica del miocardio di lavoro ventricolare 8
  - 1.3.3** Ipofrofie 8
    - 1.3.3.1** Ipofrofia fisiologica 8
    - 1.3.3.2** Ipofrofia patologica 9
  - 1.3.4** Metaplasie 9
  - 1.3.5** Risposta adattativa a condizioni di ipossia 10
  - 1.3.6** Altre tipologie di risposte adattative a condizioni di stress cellulare 10
    - 1.3.6.1** Processi di degradazione delle proteine 10
- 1.4** Processi regressivi o degenerazioni: accumulo di molecole biologiche 11
  - 1.4.1** Processi regressivi o degenerazioni intracellulari 11
    - 1.4.1.1** Malattie da accumulo nei lisosomi o malattie lisosomali 11
    - 1.4.1.2** Steatosi 13
    - 1.4.1.3** Glicogenosi 19
    - 1.4.1.4** Accumuli intracellulari di proteine 20
  - 1.4.2** Processi regressivi o degenerazioni extracellulari 21
    - 1.4.2.1** Amiloidosi 21
  - 1.4.3** Calcificazioni patologiche 25
    - 1.4.3.1** Calcificazioni distrofiche 26
    - 1.4.3.2** Calcificazioni metastatiche 26
  - 1.4.4** Pigmentazioni patologiche 26
    - 1.4.4.1** Pigmentazioni patologiche esogene 26
    - 1.4.4.2** Pigmentazioni patologiche endogene 27
- 1.5** Transizione del danno cellulare da reversibile a irreversibile: morte cellulare di tipo necrotico 30
  - 1.5.1** Note introduttive 30
  - 1.5.2** Principali meccanismi di danno cellulare 31
    - 1.5.2.1** Lesione mitocondriale 32
    - 1.5.2.2** Deplezione intracellulare di ATP 32
    - 1.5.2.3** Alterazione dell'omeostasi intracellulare del calcio 32
    - 1.5.2.4** Alterazione dell'integrità delle membrane cellulari 33
    - 1.5.2.5** Stress ossidativo e specie reattive dell'ossigeno 33
    - 1.5.2.6** Alterazione dell'omeostasi delle proteine 34
    - 1.5.2.7** Danno a carico del genoma cellulare 34
  - 1.5.3** Alterazioni morfologiche associate al danno cellulare reversibile 35
    - 1.5.3.1** Rigonfiamento cellulare 35
    - 1.5.3.2** Alterazioni subcellulari associate al danno reversibile 35
  - 1.5.4** Necrosi e morte di tipo necrotico: alterazioni morfologiche associate al danno cellulare irreversibile 36
    - 1.5.4.1** Alterazioni morfologiche associate alla morte cellulare 36
    - 1.5.4.2** Aspetti istopatologici evolutivi della necrosi 37
    - 1.5.4.3** Valutazione degli eventi di morte cellulare 38
  - 1.5.5** Necrosi (necroptosi) su base ischemica o infarto 38
    - 1.5.5.1** Evoluzione del danno ischemico e meccanismi di danno coinvolti 39
- 1.6** Apoptosi o morte cellulare programmata 40
  - 1.6.1** Principali alterazioni morfologiche in corso di apoptosi 40
  - 1.6.2** Segnali di morte, meccanismi e fasi del processo di apoptosi 41
    - 1.6.2.1** Fase di innesco del processo di apoptosi 42



- 3.2.3 Agenti chimici tossici di origine biologica 82
    - 3.2.3.1 Zootossine o veleni di origine animale 82
    - 3.2.3.2 Fitotossine o veleni di origine vegetale 84
    - 3.2.3.3 Veleni dei funghi e micotossine 84
  - 3.2.4 Agenti chimici tossici di origine inorganica o organica e inquinamento ambientale 85
    - 3.2.4.1 Agenti chimici tossici di origine inorganica 86
    - 3.2.4.2 Altri agenti chimici inorganici e organici capaci di determinare inquinamento atmosferico 88
    - 3.2.4.3 Agenti chimici utilizzati in agricoltura e loro potenziale tossicità 89
    - 3.2.4.4 Agenti chimici tossici negli ambienti domestici 92
    - 3.2.4.5 Agenti chimici tossici e/o cancerogeni negli ambienti di lavoro 93
  - 3.2.5 Agenti chimici tossici da esposizione volontaria 94
    - 3.2.5.1 Abuso di bevande alcoliche 94
    - 3.2.5.2 Abuso di sostanze illecite o droghe 98
  - 3.3 Patologia ambientale da agenti fisici 102
    - 3.3.1 Lesioni da cause traumatiche o meccaniche 102
      - 3.3.1.1 Lesioni cutanee 102
      - 3.3.1.2 Lesioni a carico di organi interni 103
      - 3.3.1.3 Lesioni a carico del tessuto osseo 104
    - 3.3.2 Lesioni da esposizione a temperature elevate o basse 104
      - 3.3.2.1 Esposizione a temperature elevate 104
      - 3.3.2.2 Esposizione a basse temperature 107
    - 3.3.3 Patologie da esposizione a variazioni significative della pressione atmosferica 107
      - 3.3.3.1 Patologie da aumento della pressione atmosferica o iperbaropatie 107
      - 3.3.3.2 Patologie da diminuzione della pressione atmosferica o ipobaropatie 109
    - 3.3.4 Lesioni da esposizione a correnti elettriche 110
    - 3.3.5 Lesioni da esposizione a radiazioni ionizzanti ed eccitanti 111
      - 3.3.5.1 I diversi tipi di radiazioni 112
      - 3.3.5.2 Energia delle radiazioni 113
      - 3.3.5.3 Potere di penetrazione delle radiazioni 113
      - 3.3.5.4 Unità di misura utilizzate nel campo delle radiazioni ionizzanti 114
      - 3.3.5.5 Azione delle radiazioni ionizzanti 115
      - 3.3.5.6 Azione delle radiazioni eccitanti 120
  - 3.3.6 Lesioni da esposizione a campi elettromagnetici 124
- Capitolo 4** La reazione infiammatoria come naturale conseguenza del danno tissutale 126
- 4.1 Note introduttive 126
  - 4.2 Caratteri generali della risposta infiammatoria 126
  - 4.3 Cause di infiammazione 128
  - 4.4 Immunità innata e infiammazione 128
    - 4.4.1 Note introduttive 128
    - 4.4.2 Recettori PRR 129
      - 4.4.2.1 Recettori PRR di membrana 129
      - 4.4.2.2 Recettori PRR solubili 131
      - 4.4.2.3 Recettori PRR intracellulari 132
    - 4.4.3 La stimolazione dei recettori dell'immunità innata porta all'attivazione di un programma genico proinfiammatorio 133
  - 4.5 Infiammazione acuta 134
    - 4.5.1 Alterazioni vascolari nella reazione infiammatoria acuta 134
      - 4.5.1.1 Segni cardinali dell'infiammazione acuta 134
      - 4.5.1.2 Fase delle alterazioni del calibro vasale 134
      - 4.5.1.3 Fase delle alterazioni del microcircolo 135
    - 4.5.2 Migrazione dei leucociti nell'area lesionata 138
      - 4.5.2.1 Fase di attivazione delle cellule endoteliali 139
      - 4.5.2.2 Fase di rolling dei leucociti sull'endotelio attivato 139
      - 4.5.2.3 Fase di adesione dei leucociti all'endotelio 139
      - 4.5.2.4 Fase di migrazione o diapedesi dei leucociti 140
      - 4.5.2.5 Chemiotassi e agenti chemiotattici 140
    - 4.5.3 Attivazione dei leucociti 141
    - 4.5.4 Fagocitosi e meccanismi battericidi dipendenti e indipendenti dall'ossigeno 142
      - 4.5.4.1 Meccanismi battericidi ossigeno-dipendenti 144
      - 4.5.4.2 Meccanismi battericidi ossigeno-indipendenti 144
    - 4.5.5 Mediatori chimici della reazione infiammatoria 145
      - 4.5.5.1 Amine vasoattive 146
      - 4.5.5.2 Proteine plasmatiche 146

- 4.5.5.3 Derivati dell'acido arachidonico e altri mediatori di natura lipidica 150
      - 4.5.5.4 Monossido di azoto (NO) 152
      - 4.5.5.5 Citochine coinvolte nel processo infiammatorio 152
    - 4.5.6 I diversi aspetti istopatologici dell'infiammazione acuta 155
      - 4.5.6.1 Infiammazione sierosa, siero-fibrinosa e fibrinosa 156
      - 4.5.6.2 Infiammazione catarrale 156
      - 4.5.6.3 Infiammazione purulenta o suppurativa 156
      - 4.5.6.4 Infiammazione muco-purulenta 156
      - 4.5.6.5 Infiammazione emorragica e necro-emorragica 157
    - 4.5.7 Risoluzione dell'infiammazione acuta 157
      - 4.5.7.1 Principali eventi e meccanismi alla base della risoluzione dell'infiammazione acuta 158
  - 4.6 Infiammazione cronica 159
    - 4.6.1 Caratteri generali dell'infiammazione cronica e cause prevalenti 160
    - 4.6.2 Ruolo prioritario dei macrofagi nell'infiammazione cronica 160
    - 4.6.3 Ruolo dei linfociti (paradigmi  $T_H1$  e  $T_H2$ ) e di altre cellule nell'infiammazione cronica 161
      - 4.6.3.1 Ruolo dei linfociti nell'infiammazione cronica 161
    - 4.6.4 Aspetti istopatologici particolari dell'infiammazione cronica: granulomi 164
      - 4.6.4.1 Granulomi immunologici 164
      - 4.6.4.2 Granulomi non immunologici o da corpo estraneo 165
    - 4.6.5 Malattie infiammatorie croniche non granulomatose 165
  - 4.7 Manifestazioni sistemiche dell'infiammazione 165
    - 4.7.1 Risposta di fase acuta e febbre 165
    - 4.7.2 Leucocitosi 167
    - 4.7.3 Sepsis e shock settico 167
- Capitolo 5** Guarigione delle lesioni tissutali: rigenerazione e riparazione 169
- 5.1 Note introduttive 169
    - 5.1.1 Guarigione, rigenerazione e riparazione 169
    - 5.1.2 Fattori che condizionano l'esito del processo di guarigione 170
      - 5.1.2.1 Gravità ed estensione del danno tissutale 171
      - 5.1.2.2 Potenziale rigenerativo del tessuto interessato dal danno 171
      - 5.1.2.3 Natura acuta o cronica della lesione tissutale 172
      - 5.1.2.4 Fattori locali e sistemici 172
  - 5.2 Guarigione per rigenerazione: il caso del fegato 172
  - 5.3 Guarigione per riparazione: meccanismi e processi 175
    - 5.3.1 Risoluzione del danno al termine della reazione infiammatoria 175
    - 5.3.2 Processo di angiogenesi 176
      - 5.3.2.1 Ipossia e innesco del processo di angiogenesi 177
      - 5.3.2.2 Inizio dell'angiogenesi: ruolo di NO e VEGF 177
      - 5.3.2.3 Rimodellamento della matrice e migrazione delle EC 178
      - 5.3.2.4 Proliferazione delle cellule endoteliali 179
      - 5.3.2.5 Formazione del lume e organizzazione tridimensionale del nuovo vaso 179
      - 5.3.2.6 Stabilizzazione dei vasi nascenti 180
      - 5.3.2.7 Regressione dei vasi 180
    - 5.3.3 Deposizione e rimodellamento della matrice extracellulare 181
      - 5.3.3.1 Funzioni della matrice extracellulare 181
      - 5.3.3.2 Tipi di matrice fondamentali e loro componenti 182
      - 5.3.3.3 Attori cellulari coinvolti 183
      - 5.3.3.4 Principali fattori di crescita e citochine che controllano il processo di riparazione delle ferite 183
  - 5.4 Guarigione delle ferite cutanee 185
    - 5.4.1 Note introduttive 185
    - 5.4.2 Fasi del processo 186
      - 5.4.2.1 Primi eventi: formazione del coagulo e innesco della reazione infiammatoria 186
      - 5.4.2.2 Migrazione e proliferazione di fibroblasti e cheratinociti 188
      - 5.4.2.3 Angiogenesi e formazione del tessuto di granulazione 188
      - 5.4.2.4 Deposizione orientata di collagene e formazione della cicatrice 188
      - 5.4.2.5 Fenomeno della contrazione della ferita 189
      - 5.4.2.6 Guarigione e riacquisizione delle proprietà meccaniche della cute 189

- 5.5** Cellule staminali nella guarigione delle lesioni tissutali **189**
  - 5.5.1** Note introduttive **189**
  - 5.5.2** Proprietà e classificazione delle cellule staminali **189**
    - 5.5.2.1** Cellule staminali embrionali (CSE) e concetti di pluri- e multipotenza **190**
    - 5.5.2.2** Cellule staminali adulte (CSA) **190**
  - 5.5.3** Impiego di cellule staminali in medicina rigenerativa **191**
    - 5.5.3.1** Impiego di cellule staminali embrionali (CSE) **191**
    - 5.5.3.2** Impiego di cellule staminali adulte (CSA) **192**
    - 5.5.3.3** Impiego di cellule differenziate opportunamente riprogrammate **193**
- 5.6** Fibrogenesi, fibrosi e aspetti patologici della riparazione **193**
  - 5.6.1** Fibrogenesi e fibrosi in corso di danno tissutale cronico **193**
    - 5.6.1.1** Cronicizzazione della lesione **194**
    - 5.6.1.2** Cronicizzazione della reazione infiammatoria **195**
    - 5.6.1.3** Attivazione delle cellule profibrogeniche **195**
  - 5.6.2** Aspetti patologici della guarigione delle ferite **195**
    - 5.6.2.1** Formazione di un eccesso di componenti della matrice extracellulare o eccesso di proliferazione cellulare **196**
    - 5.6.2.2** Anomalie da difetto di formazione del tessuto di granulazione o della cicatrice **196**
    - 5.6.2.3** Contrazione eccessiva delle ferite **196**

## Capitolo 6 Elementi di immunologia e immunopatologia **197**

- 6.1** Definizione di immunologia e note introduttive **197**
- 6.2** Immunità innata **198**
- 6.3** Introduzione all'immunità acquisita: cellule e tessuti del sistema immunitario **199**
  - 6.3.1** Caratteri generali dei linfociti e della risposta acquisita **199**
  - 6.3.2** Cellule accessorie dell'immunità acquisita **202**
  - 6.3.3** Cellule NK **202**
  - 6.3.4** Tessuti linfoidi centrali e periferici **203**
- 6.4** Risposta acquisita: presentazione e riconoscimento dell'antigene **206**
  - 6.4.1** Sistema del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) **206**
    - 6.4.2** Presentazione dell'antigene ai linfociti T helper da parte delle proteine MHC di classe II **207**
    - 6.4.3** Presentazione dell'antigene ai linfociti T citotossici da parte delle proteine MHC di classe I **208**
    - 6.4.4** TCR: il recettore dei linfociti T **208**
- 6.5** Citochine **211**
  - 6.5.1** Interleuchina 2 (IL-2) **211**
  - 6.5.2** Interferone  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) **211**
  - 6.5.3** Interleuchine 4 e 5 (IL-4 e IL-5) **212**
  - 6.5.4** Fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) **212**
- 6.6** Meccanismi effettori della risposta acquisita cellulo-mediata **212**
  - 6.6.1** Risposte effettrici mediate da macrofagi o neutrofili **212**
  - 6.6.2** Citotossicità mediata dai linfociti T citotossici **213**
- 6.7** Risposta acquisita umorale **214**
  - 6.7.1** Anticorpi o immunoglobuline **214**
    - 6.7.1.1** Struttura degli anticorpi **214**
  - 6.7.2** BCR: il recettore dei linfociti B **216**
  - 6.7.3** Meccanismi effettori dell'immunità umorale **217**
- 6.8** Malattie da reazioni di ipersensibilità **217**
  - 6.8.1** Reazioni di ipersensibilità di tipo I o immediata **218**
  - 6.8.2** Reazioni di ipersensibilità di tipo II **220**
  - 6.8.3** Reazioni di ipersensibilità di tipo III **221**
    - 6.8.3.1** Malattie da immunocomplessi sistemiche **222**
    - 6.8.3.2** Malattie da immunocomplessi localizzate **222**
  - 6.8.4** Reazioni di ipersensibilità di tipo IV o cellulo-mediata **223**
    - 6.8.4.1** Malattie mediate dai linfociti T helper **223**
    - 6.8.4.2** Malattie mediate dai linfociti T citotossici **224**
- 6.9** Autoimmunità e malattie autoimmuni **225**
  - 6.9.1** Tolleranza (o non reattività) verso gli antigeni self **225**
    - 6.9.1.1** Tolleranza centrale **225**
    - 6.9.1.2** Tolleranza periferica **226**
  - 6.9.2** Meccanismi alla base delle malattie autoimmuni: rottura della tolleranza **227**
    - 6.9.2.1** Mimetismo molecolare **227**
    - 6.9.2.2** *Epitope spreading* **227**
    - 6.9.2.3** Mancanza della soppressione **227**

- 6.9.2.4 Esposizione di antigeni sequestrati o segregati 227
    - 6.9.2.5 Neoantigeni 228
    - 6.9.2.6 Geni predisponenti 228
  - 6.10 Trapianti 228
    - 6.10.1 Rigetto 229
      - 6.10.1.1 Rigetto iperacuto 229
      - 6.10.1.2 Rigetto acuto 229
      - 6.10.1.3 Rigetto cronico 230
      - 6.10.1.4 Prevenzione del rigetto 230
    - 6.10.2 Trapianto di midollo osseo 231
      - 6.10.2.1 *Graft versus host disease* (GVHD) 231
      - 6.10.2.2 Immunodeficienza conseguente al trapianto di midollo 231
  - 6.11 Sindromi da deficit immunitario 231
    - 6.11.1 Immunodeficienze congenite dell'immunità specifica 232
      - 6.11.1.1 Immunodeficienze da alterazioni nella maturazione delle cellule staminali linfoidi 233
      - 6.11.1.2 Immunodeficienze da carenza o mancata attivazione linfocitaria 233
      - 6.11.1.3 Immunodeficienze associate ad altre patologie ereditarie 234
    - 6.11.2 Immunodeficienze congenite dell'immunità innata 234
      - 6.11.2.1 Immunodeficienza da deficit dell'attività microbica dei fagociti 234
      - 6.11.2.2 Immunodeficienza da deficit di adesione leucocitaria (LAD) 235
      - 6.11.2.3 Sindrome di Chediak-Higashi 235
    - 6.11.3 Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) 235
      - 6.11.3.1 Caratteristiche dell'HIV 235
      - 6.11.3.2 Ciclo biologico del virus 236
      - 6.11.3.3 Tappe dell'infezione 236
      - 6.11.3.4 Risposta immunitaria dell'ospite 237
      - 6.11.3.5 Terapia 237
- Capitolo 7 Oncologia: dai meccanismi molecolari allo sviluppo della massa neoplastica 238**
- 7.1 Introduzione allo studio dei tumori o neoplasie 238
    - 7.1.1 ABC oncologico: cosa sono e come si formano i tumori 239
  - 7.2 Tumori benigni e maligni 241
    - 7.2.1 Principi di classificazione dei tumori e nomenclatura correlata 241
      - 7.2.1.1 Tumori di origine epiteliale 241
      - 7.2.1.2 Tumori di origine mesenchimale 243
      - 7.2.1.3 Tumori dei tessuti emopoietici e linfatici 244
      - 7.2.1.4 Neoplasie del sistema nervoso 246
      - 7.2.1.5 Tumori di derivazione embrionale e placentare 246
      - 7.2.1.6 Precancerosi 246
    - 7.2.2 Principali caratteristiche dei tumori benigni e maligni 247
      - 7.2.2.1 Differenziamento, anaplasia e atipie morfologiche 247
      - 7.2.2.2 Crescita dei tumori benigni e maligni 249
      - 7.2.2.3 Cellule staminali tumorali (CST) 251
      - 7.2.2.4 Modalità di accrescimento dei tumori e invasività locale 253
      - 7.2.2.5 Metastasi 254
      - 7.2.2.6 Gradazione, classificazione TNM e stadiazione dei tumori maligni 257
  - 7.3 Basi molecolari della trasformazione neoplastica 260
    - 7.3.1 Schema generale degli eventi che sono alla base della comparsa di una neoplasia 260
    - 7.3.2 Oncogeni e svincolamento dal controllo del microambiente 262
      - 7.3.2.1 Fattori di crescita 263
      - 7.3.2.2 Recettori di fattori di crescita 264
      - 7.3.2.3 Componenti delle vie di trasduzione del segnale intracellulari 265
      - 7.3.2.4 Fattori di trascrizione 266
      - 7.3.2.5 Proteine che controllano l'entrata delle cellule nel ciclo e la progressione del ciclo cellulare 267
    - 7.3.3 Geni oncosoppressori 267
      - 7.3.3.1 Gene oncosoppressore *p53* e proteina *p53* 268
      - 7.3.3.2 Gene *APC* e suo ruolo nelle neoplasie maligne del colon-retto 270
      - 7.3.3.3 Gene *Rb* e retinoblastoma 271
    - 7.3.4 Non-coding RNA e neoplasie maligne 272
    - 7.3.5 Alterazioni che consentono l'acquisizione di resistenza all'apoptosi e di potenziale replicativo illimitato 274
      - 7.3.5.1 Resistenza all'induzione di apoptosi 274
      - 7.3.5.2 Acquisizione di potenziale replicativo illimitato 275
    - 7.3.6 Alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA e instabilità genomica 276
      - 7.3.6.1 Xeroderma pigmentosum 276
      - 7.3.6.2 Anemia di Fanconi 277

- 7.3.7 Alterazioni epigenetiche nelle neoplasie 277
- 7.3.8 Ruolo del microambiente nella progressione delle neoplasie 278
  - 7.3.8.1 Ruolo dei fibroblasti associati alle neoplasie 278
  - 7.3.8.2 Ruolo della matrice extracellulare e del suo rimodellamento 279
  - 7.3.8.3 Ruolo di ipossia e angiogenesi 280
  - 7.3.8.4 Microambiente infiammatorio 282
  - 7.3.8.5 Caratteristiche del microambiente tumorale: valore prognostico e implicazioni terapeutiche 282
- 7.3.9 Acquisizione del fenotipo invasivo e metastatico 283
  - 7.3.9.1 Acquisizione del fenotipo invasivo 284
  - 7.3.9.2 Disseminazione metastatica 286
  - 7.3.9.3 Transizione epitelio-mesenchima e suo ruolo nell'acquisizione del fenotipo invasivo e metastatico 287
- 7.3.10 La cancerogenesi nell'uomo è un processo multifasico che ha basi molecolari potenzialmente identificabili 290
- 7.4 Cause dei tumori 291
  - 7.4.1 Cancerogenesi da agenti chimici 293
    - 7.4.1.1 Reazione di inizio e agenti promuoventi 294
    - 7.4.1.2 Agenti cancerogeni diretti 296
    - 7.4.1.3 Agenti cancerogeni indiretti 296
  - 7.4.2 Cancerogenesi da agenti fisici 298
    - 7.4.2.1 Effetti cancerogeni delle radiazioni ionizzanti 298
    - 7.4.2.2 Effetti cancerogeni delle radiazioni eccitanti 299
  - 7.4.3 Cancerogenesi da microrganismi 300
    - 7.4.3.1 Virus oncogeni a DNA 300
    - 7.4.3.2 Virus oncogeni a RNA 302
    - 7.4.3.3 HBV e HCV 303
    - 7.4.3.4 *Helicobacter pylori* 304
    - 7.4.3.5 Microbiota e cancerogenesi 304
- 7.5 Principi di epidemiologia dei tumori 304
  - 7.5.1 Epidemiologia descrittiva 304
  - 7.5.2 Epidemiologia analitica 305
  - 7.5.3 Epidemiologia molecolare 306
  - 7.5.4 Dati principali emersi dalle indagini epidemiologiche relative all'Italia 306
- 7.6 Cenni sui principali aspetti clinici delle neoplasie 307
  - 7.6.1 Sede anatomica della neoplasia e sintesi di ormoni 308

- 7.6.2 Sindromi paraneoplastiche 308
- 7.6.3 Cachessia neoplastica 309
- 7.7 Immunità e tumori 310
  - 7.7.1 Antigeni tumorali 310
  - 7.7.2 Risposte del sistema immunitario ai tumori 312
  - 7.7.3 Principi di immunoterapia dei tumori 312
    - 7.7.3.1 Immunoterapia attiva 313
    - 7.7.3.2 Immunoterapia passiva 314

## FISIOPATOLOGIA GENERALE

### Capitolo 8 Fisiopatologia del circolo, del sangue e dell'omeostasi 317

- 8.1 Fisiopatologia del circolo 317
  - 8.1.1 Processo emostatico 317
    - 8.1.1.1 Sistema vascolare 317
    - 8.1.1.2 Sistema piastrinico 318
    - 8.1.1.3 Sistema coagulativo 319
    - 8.1.1.4 Sistema fibrinolitico 322
    - 8.1.1.5 Valutazione della funzionalità emostatica 322
  - 8.1.2 Malattie emorragiche 323
    - 8.1.2.1 Malattie emorragiche dipendenti da alterazioni vascolari 324
    - 8.1.2.2 Malattie emorragiche dipendenti da alterazioni piastriniche 324
    - 8.1.2.3 Malattie emorragiche dipendenti da alterazioni della coagulazione 328
  - 8.1.3 Trombosi 331
    - 8.1.3.1 Embolia 335
    - 8.1.3.2 Ischemia 336
    - 8.1.3.3 Infarto 337
- 8.2 Fisiopatologia del sangue 338
  - 8.2.1 Note introduttive 338
  - 8.2.2 Emopoiesi 338
    - 8.2.2.1 Midollo emopoietico e cellule staminali emopoietiche 339
    - 8.2.2.2 Eritropoiesi e fattori eritropoietici 341
    - 8.2.2.3 Mielopoiesi 341
    - 8.2.2.4 Megacariocitopoiesi 342
  - 8.2.3 Eritrociti, emoglobina e funzioni correlate in condizioni fisiologiche 342
    - 8.2.3.1 Emoglobina e trasporto di O<sub>2</sub> 343
  - 8.2.4 Anemie 344
    - 8.2.4.1 Anemie post-emorragiche 345
    - 8.2.4.2 Anemie emolitiche: anemie da aumentata o precoce distruzione di eritrociti 345

- 8.2.4.3 Anemie da alterata o ridotta sintesi di emoglobina 351
- 8.2.4.4 Anemie da alterata o ridotta eritropoiesi 353
- 8.2.5 Policitemie e poliglobulie 357
- 8.2.6 Alterazioni a carico dei leucociti 358
  - 8.2.6.1 Leucopenie 358
  - 8.2.6.2 Leucocitosi 358
  - 8.2.6.3 Alterazioni qualitative dei leucociti 358
- 8.3 Fisiopatologia dell'omeostasi 359
  - 8.3.1 Compartimentazione dell'acqua 359
  - 8.3.2 Equilibrio idroelettrolitico 360
    - 8.3.2.1 Patologie associate ad alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico 360
  - 8.3.3 Equilibrio acido-base 362
    - 8.3.3.1 Acidosi e alcalosi 363

## Capitolo 9 Fisiopatologia cardiovascolare 365

- 9.1 Fisiopatologia del cuore 365
  - 9.1.1 Generalità sul funzionamento del cuore e sulla sua regolazione 365
  - 9.1.2 Patologie del cuore 365
    - 9.1.2.1 Malformazioni cardiache congenite 365
    - 9.1.2.2 Malattie del pericardio 367
    - 9.1.2.3 Vizi valvolari (congeniti e acquisiti) 368
    - 9.1.2.4 Malattie del miocardio 369
    - 9.1.2.5 Cardiomiopatia ischemica e infarto 371
    - 9.1.2.6 Insufficienza cardiaca 375
    - 9.1.2.7 Aritmie e difetti di conduzione 376
- 9.2 Fisiopatologia dei vasi 378
  - 9.2.1 Alterazioni vascolari 378
    - 9.2.1.1 Arteriosclerosi 378
  - 9.2.2 Alterazioni della pressione arteriosa 383
    - 9.2.2.1 Ipertensione arteriosa 384
    - 9.2.2.2 Ipotensione arteriosa 389
  - 9.2.3 Edema 390
    - 9.2.3.1 Meccanismi patogenetici e classificazione 390
  - 9.2.4 Shock o collasso cardiocircolatorio 392
    - 9.2.4.1 Classificazione e meccanismi patogenetici 392
    - 9.2.4.2 Complicanze d'organo conseguenti allo shock 394

## Capitolo 10 Fisiopatologia renale, respiratoria e digestiva 396

- 10.1 Fisiopatologia renale 396
  - 10.1.1 Anatomia del rene 396
  - 10.1.2 Cenni di funzionalità renale 398
    - 10.1.2.1 Valutazione della funzionalità renale 399
  - 10.1.3 Patologie renali 399
    - 10.1.3.1 Glomerulopatie 400
    - 10.1.3.2 Necrosi tubulare acuta 404
    - 10.1.3.3 Nefropatie tubulo-interstiziali 405
    - 10.1.3.4 Malattie renali vascolari 407
    - 10.1.3.5 Insufficienza renale 408
- 10.2 Fisiopatologia respiratoria 410
  - 10.2.1 Cenni di funzionalità respiratoria 410
    - 10.2.1.1 Generalità della respirazione: gas respiratori e pressioni parziali 410
    - 10.2.1.2 Valutazione della funzionalità respiratoria 412
  - 10.2.2 Principali patologie respiratorie 413
    - 10.2.2.1 Polmoniti 413
    - 10.2.2.2 Patologie polmonari su base ostruttiva 414
    - 10.2.2.3 Patologie polmonari su base restrittiva 416
    - 10.2.2.4 Edema polmonare 419
    - 10.2.2.5 Insufficienza respiratoria 419
- 10.3 Fisiopatologia digestiva 421
  - 10.3.1 Note introduttive 421
  - 10.3.2 Esofago e patologie esofagee 422
    - 10.3.2.1 Disfagia 422
    - 10.3.2.2 Reflusso gastroesofageo 423
    - 10.3.2.3 Esofagiti non peptiche 424
    - 10.3.2.4 Diverticoli esofagei 425
    - 10.3.2.5 Tumori esofagei 425
  - 10.3.3 Stomaco e patologie gastriche 426
    - 10.3.3.1 Gastriti 427
    - 10.3.3.2 Ulcera peptica 431
    - 10.3.3.3 Tumori gastrici 433
  - 10.3.4 Fegato nella funzione digestiva e cenni sulle epatopatie 435
    - 10.3.4.1 Itteri 437
    - 10.3.4.2 Cenni su test e indici di funzionalità epatica 437
    - 10.3.4.3 Insufficienza epatica 438
    - 10.3.4.4 Tumori epatici 440

- 10.3.5 Pancreas esocrino e patologie pancreatiche 442
  - 10.3.5.1 Pancreatite acuta 442
  - 10.3.5.2 Pancreatiti croniche 443
  - 10.3.5.3 Lesioni cistiche 443
  - 10.3.5.4 Neoplasie maligne 444
- 10.3.6 Intestino e patologie intestinali 444
  - 10.3.6.1 Enteriti e coliti 444
  - 10.3.6.2 Tumori del colon-retto 445

## Capitolo 11 Fisiopatologia endocrino-metabolica 447

### 11.1 Fisiopatologia del sistema endocrino 447

- 11.1.1 Organizzazione del sistema endocrino 447
    - 11.1.1.1 Ormoni 448
    - 11.1.1.2 Recettori ormonali 449
    - 11.1.1.3 Controllo della funzione endocrina: asse ipotalamo-ipofisi-ghiandole bersaglio 450
  - 11.1.2 Alterazioni funzionali del sistema endocrino 453
    - 11.1.2.1 Ipofunzioni endocrine 453
    - 11.1.2.2 Iperfunzioni endocrine 454
  - 11.1.3 Endocrinopatie correlate all'ipofisi 454
  - 11.1.4 Tiroide: cenni di fisiologia ed endocrinopatie correlate 456
    - 11.1.4.1 Sintesi degli ormoni tiroidei 456
    - 11.1.4.2 Effetti degli ormoni tiroidei 458
    - 11.1.4.3 Endocrinopatie tiroidee 458
  - 11.1.5 Paratiroidi: cenni di fisiologia ed endocrinopatie correlate 461
    - 11.1.5.1 Assorbimento e metabolismo del calcio e dei fosfati 461
    - 11.1.5.2 Rimodellamento osseo 461
    - 11.1.5.3 Endocrinopatie delle paratiroidi 463
  - 11.1.6 Ghiandole surrenali: cenni di fisiologia ed endocrinopatie correlate 464
    - 11.1.6.1 Biosintesi degli ormoni della corteccia surrenale 464
    - 11.1.6.2 Endocrinopatie surrenaliche 466
  - 11.1.7 Gonadi: cenni di fisiologia ed endocrinopatie correlate 468
    - 11.1.7.1 Ipogonadismo 468
- ### 11.2 Fisiopatologia del metabolismo 470
- 11.2.1 Diabete mellito 470
    - 11.2.1.1 Epidemiologia 470
    - 11.2.1.2 Test diagnostici 471

- 11.2.1.3 Classificazione 471
- 11.2.1.4 Diabete mellito di tipo 1 o DM1 472
- 11.2.1.5 Diabete mellito di tipo 2 o DM2 474
- 11.2.1.6 Forme monogeniche di diabete 474
- 11.2.1.7 Alterazioni metaboliche e sintomatologia 475
- 11.2.1.8 Complicanze del diabete 476
- 11.2.1.9 Diabete gravidico 478

### 11.2.2 Obesità 480

- 11.2.2.1 Diagnosi e valutazione 480
- 11.2.2.2 Epidemiologia 480
- 11.2.2.3 Classificazione 481
- 11.2.2.4 Meccanismi patogenetici e fattori di rischio 482
- 11.2.2.5 Complicanze correlabili all'obesità 484
- 11.2.2.6 Prevenzione e trattamento 486

### 11.2.3 Sindrome metabolica 486

- 11.2.3.1 Epidemiologia 486
- 11.2.3.2 Criteri per la diagnosi e fattori di rischio 486
- 11.2.3.3 Meccanismi patogenetici 487
- 11.2.3.4 Gestione e trattamento 488

### 11.2.4 Gotta 488

- 11.2.4.1 Epidemiologia e classificazione 488
- 11.2.4.2 Meccanismi patogenetici e fattori di rischio 488
- 11.2.4.3 Manifestazioni cliniche e trattamento 490

### 11.3 Fisiopatologia della nutrizione 491

#### 11.3.1 Vitamine 491

- 11.3.1.1 Ipovitaminosi 491
- 11.3.1.2 Ipervitaminosi 494

#### 11.3.2 Minerali 494

#### 11.3.3 Effetti dei nutrienti sul sistema immunitario 495

#### 11.3.4 Reazioni avverse agli alimenti 497

- 11.3.4.1 Allergie 497
- 11.3.4.2 Reazioni immunitarie non mediate da IgE 498
- 11.3.4.3 Intolleranze alimentari 500

#### 11.3.5 Squilibri alimentari 500

#### 11.3.6 Disturbi dell'alimentazione 501

- 11.3.6.1 Anoressia 501
- 11.3.6.2 Bulimia 502
- 11.3.6.3 Obesità 502

**Capitolo 12** Fisiopatologia del sistema nervoso e dell'apparato muscolare 503**12.1** Fisiopatologia del sistema nervoso 503**12.1.1** Malattia di Alzheimer (AD) 503**12.1.1.1** Alterazioni macroscopiche e microscopiche 504**12.1.1.2** Forme di AD 506**12.1.1.3** Sintomatologia e progressione clinica 506**12.1.1.4** Diagnosi 507**12.1.1.5** Strategie terapeutiche 507**12.1.2** Malattia di Parkinson (PD) 508**12.1.2.1** Alterazioni macroscopiche e microscopiche 508**12.1.2.2** Forme di PD 508**12.1.2.3** Sintomatologia e progressione clinica 509**12.1.2.4** Diagnosi 509**12.1.2.5** Strategie terapeutiche 509**12.1.3** Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) 510**12.1.3.1** Alterazioni anatomo-patologiche 510**12.1.3.2** Forme di SLA 510**12.1.3.3** Sintomatologia e progressione clinica 510**12.1.3.4** Diagnosi 511**12.1.3.5** Strategie terapeutiche 511**12.1.4** Atrofia muscolare spinale (SMA) 511**12.1.4.1** Forme di SMA 511**12.1.4.2** Sintomatologia e progressione clinica 511**12.1.4.3** Diagnosi 511**12.1.4.4** Strategie terapeutiche 511**12.1.5** Neuropatie periferiche 512**12.2** Fisiopatologia dell'apparato muscolare 512**12.2.1** Note introduttive 512**12.2.2** Cenni di fisiologia del muscolo 513**12.2.2.1** Struttura contrattile del muscolo 514**12.2.2.2** Metabolismo del muscolo 514**12.2.3** Miopatie ereditarie 515**12.2.3.1** Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) 515**12.2.3.2** Distrofie dei cingoli (LGMD) 516**12.2.3.3** Miopatie mitocondriali 516**12.2.3.4** Malattie da accumulo di glicogeno 516**12.2.3.5** Canalopatie 517**12.2.4** Miopatie non ereditarie 517**12.2.4.1** Miositi 517**12.2.4.2** Miopatie endocrine 518**12.2.4.3** Miopatie da agenti tossici o iatrogene 519**12.2.4.4** Atrofia muscolare secondaria a patologie 520**12.2.5** Miopatie da alterazioni della giunzione neuromuscolare 521**12.2.5.1** Miastenia gravis 521**12.2.5.2** Sindrome miastenica di Lambert-Eaton 522**12.2.5.3** Sindrome di Isaac 522**12.2.5.4** Sindromi miasteniche congenite e da intossicazioni 522**12.3** Invecchiamento 523**12.3.1** Note introduttive 523**12.3.2** Invecchiamento e patologie associate 523**12.3.2.1** Invecchiamento precoce: progeria quale modello per comprendere l'invecchiamento 524**12.3.3** Alterazioni cellulari e molecolari nell'invecchiamento 524**12.3.3.1** Instabilità genomica 525**12.3.3.2** Accorciamento dei telomeri 526**12.3.3.3** Alterazioni epigenetiche 526**12.3.3.4** Perdita di proteostasi 527**12.3.3.5** Alterata risposta ai nutrienti 527**12.3.3.6** Disfunzione mitocondriale 528**12.3.3.7** Senescenza cellulare 528**12.3.3.8** Esaurimento delle cellule staminali 529**12.3.3.9** Alterata comunicazione intercellulare 530**Capitolo 13** Patologia generale delle malattie infettive  531**13.1** Impatto delle malattie infettive 531**13.2** Definizioni di base relative alle interazioni tra microrganismi e ospiti 531**13.2.1** Contagio e infezione 531**13.2.2** Forme di simbiosi 532**13.2.3** Malattia infettiva 532**13.3** Difese dell'ospite nei confronti delle infezioni: barriere meccaniche e chimiche 533**13.3.1** Cute 533**13.3.2** Mucose 534**13.4** Patologia generale delle infezioni batteriche 534**13.4.1** Caratteristiche generali dei batteri 534**13.4.2** Patogenicità e virulenza dei batteri 536**13.4.3** Tossine batteriche 538**13.4.3.1** Endotossine 539**13.4.3.2** Esotossine 539

- 13.5** Infezioni da clamidie, rickettsie e micoplasmi 540
- 13.6** Patologia generale delle infezioni virali 540
  - 13.6.1** Caratteristiche generali dei virus 540
  - 13.6.2** Malattie virali 541
  - 13.6.3** Vie di penetrazione dei virus 541
  - 13.6.4** Replicazione virale 542
  - 13.6.5** Meccanismi di danno cellulare e/o tissutale 543
  - 13.6.6** Meccanismi delle infezioni virali 543
  - 13.6.7** Evoluzione delle infezioni virali 545

## Capitolo 14 Approfondimenti 547

- 14.1** Stress ossidativo e specie reattive dell'ossigeno 547
  - 14.1.1** Specie reattive dell'ossigeno (ROS) 547
    - 14.1.1.1** Anione superossido ( $O_2^{\cdot-}$ ) 548
    - 14.1.1.2** Perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ) 548
    - 14.1.1.3** Radicale idrossile ( $\cdot OH$ ) 548
  - 14.1.2** Principali sorgenti intracellulari di ROS 548
  - 14.1.3** Principali meccanismi di interazione dei ROS con le macromolecole della cellula 549
  - 14.1.4** Difese antiossidanti 550
    - 14.1.4.1** Enzimi antiossidanti 550
    - 14.1.4.2** Antiossidanti a basso peso molecolare 550
    - 14.1.4.3** Chelanti di ioni metallici 550
    - 14.1.4.4** Sistemi delle tioredossine e delle glutaredossine 550
  - 14.1.5** Omeostasi redox, segnalazione intracellulare evocata dai ROS e regolazione trascrizionale redox-dipendente 550
    - 14.1.5.1** Condizioni fisiologiche o cellule non stimulate 551
    - 14.1.5.2** Cellule esposte a una produzione di ROS significativa 551
    - 14.1.5.3** ROS e segnalazione redox intracellulare 552
    - 14.1.5.4** Conclusioni 554
- 14.2** Risposta adattativa a condizioni di ipossia 555
  - 14.2.1** Ipssia 555
  - 14.2.2** Risposta adattativa cellulare e fattori inducibili da ipossia (HIF) 556
- 14.3** Fibrogenesi epatica e progressione delle epatopatie croniche 561
  - 14.3.1** Note introduttive 561
  - 14.3.2** Rilevanza clinica della progressione fibrogenica delle epatopatie croniche 562
  - 14.3.3** Principali eventi coinvolti nella progressione fibrogenica delle epatopatie croniche 563
  - 14.3.4** I diversi aspetti istopatologici di fibrosi 564
    - 14.3.4.1** Fibrosi post-necrotica 564
    - 14.3.4.2** Fibrosi perisinusoidale/pericellulare 564
    - 14.3.4.3** Fibrosi biliare 565
    - 14.3.4.4** Fibrosi centrolobulare 565
  - 14.3.5** Miofibroblasti epatici come cellule profibrogeniche 565
    - 14.3.5.1** HSC/MF o MF da cellule stellate epatiche attivate 566
    - 14.3.5.2** Altri tipi cellulari capaci di dare origine ai MF epatici 567
  - 14.3.6** Principali meccanismi profibrogenici 567
    - 14.3.6.1** Attivazione cronica dei processi di riparazione delle lesioni 568
    - 14.3.6.2** Ruolo di stress ossidativo e ROS 568
  - 14.3.7** Fibrosi epatica come evento potenzialmente reversibile 568



## Patologia generale delle malattie infettive

*A cura di M. Parola*

### ■ 13.1 Impatto delle malattie infettive

Le malattie infettive, unitamente alle guerre e alle carestie, hanno rappresentato nei secoli la principale causa di morte per il genere umano, sino all'avvento delle pratiche di vaccinazione di massa e della cosiddetta “era antibiotica”, quest’ultima inaugurata nel 1928 da Alexander Fleming con la sua descrizione dell’azione antibatterica della penicillina.

Sebbene i tassi di mortalità da malattie infettive siano calati progressivamente nel secolo scorso, in parallelo con il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie in gran parte del mondo civilizzato e con l’aumentata disponibilità ed efficacia di farmaci antibiotici, è corretto ricordare come le malattie infettive mietano ancora un numero significativo di vittime (stime attendibili parlano di circa 10 milioni di vittime ogni anno), principalmente nei paesi non industrializzati o in via di sviluppo, particolarmente in età pediatrica. In tali paesi, un ruolo ausiliario è spesso giocato non solo da carenti condizioni igienico-sanitarie, ma anche da concomitanti condizioni di indigenza economica e, ancor più rilevante, di iponutrizione, che facilitano l’insorgenza di malattie infettive.

Inoltre, è corretto non dimenticare come l’impatto clinico delle malattie infettive riguardi, in ogni caso,

anche i paesi a più elevato tenore di vita; i soli dati relativi agli Stati Uniti indicano come, ancora nel 2001, due tipologie di malattie infettive relativamente comuni, quali influenza e polmonite (unitamente alla setticemia), rientrassero tra le prime 10 cause di morte per la popolazione generale.

Nei paesi occidentali, la mortalità da patologie infettive interessa prevalentemente categorie ben definite di individui, quali le persone anziane, i pazienti affetti da forme di patologie croniche di varia natura, nonché tutti quei pazienti in cui le difese immunitarie sono compromesse a seguito di trattamenti con farmaci immunosoppressivi (es. pazienti post-trapianto di organo) o perché affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

### ■ 13.2 Definizioni di base relative alle interazioni tra microrganismi e ospiti

#### ■ 13.2.1 Contagio e infezione

Il termine *contagio* indica la presa di contatto tra i microrganismi e i tessuti di un organismo ospite.

Il termine *infezione* indica che i microrganismi penetrati in un organismo ospite a seguito del contagio

sono riusciti a moltiplicarsi e, quindi, l'infezione deve essere intesa come una fase successiva a quella del contagio. Una volta che si è verificata un'infezione, l'esito della medesima può essere rappresentato dall'instaurarsi di forme di **simbiosi** tra i microrganismi infettanti e l'ospite o dalla comparsa di una vera **malattia infettiva**.

È importante ricordare, infatti, come solo pochi siano i **microrganismi patogeni**, cioè quelli in grado di determinare malattie infettive, a fronte di un numero pressoché sterminato di microrganismi presenti nell'ambiente o all'interno degli organismi superiori, che di fatto risultano innocui o, in diversi casi, utili per la specie umana.

### ■ 13.2.2 Forme di simbiosi

Tra i microrganismi infettanti non patogeni e l'ospite possono realizzarsi le seguenti forme di relazione simbiotica:

- **parassitismo**: la sopravvivenza del microrganismo avviene a scapito dell'ospite, cioè con comparsa di lesioni tessutali, alterazioni funzionali e/o altre manifestazioni o sintomi di malattia;
- **mutualismo**: il rapporto tra microrganismi e ospite è di mutuo vantaggio, come nel caso della flora batterica intestinale, che ben sopravvive nel lume intestinale ed è capace di produrre, ad esempio, vitamine utili all'organismo ospite;
- **commensalismo**: i microrganismi albergano nell'ospite, si riproducono, ma non determinano effetti dannosi diretti o effetti utili all'ospite.

I microrganismi capaci di instaurare rapporti di mutualismo o di commensalismo vengono anche indicati come **saprofiti** e il tipo di rapporto saprofitismo. Sia i microrganismi saprofiti che quelli parassiti danno luogo a interazioni che possono essere di tipo facoltativo o obbligato, a seconda che siano capaci o meno di sopravvivere anche al di fuori dei tessuti dell'ospite.

Nell'ambito della definizione di commensalismo, meritano un cenno a parte alcuni batteri appartenenti al genere *Clostridium*, quali *C. tetani*, *C. perfringens* e *C. septicum*: questi batteri (il primo legato alla genesi della malattia tetanica, gli altri alla genesi della gangrena gassosa) sono commensali innocui delle vie intestinali di varie specie animali, ma liberano nelle feci le **spore**. Queste ultime, capaci di sopravvivere anche per lungo tempo a condizioni particolarmente avverse, sono strutture di sopravvivenza che, penetrate occasionalmente nei tessuti umani (tipicamente a segui-

to di lesioni o ferite), danno luogo a forme vegetative capaci di riprodursi e, soprattutto, di produrre delle tossine che sono le vere responsabili delle malattie.

### ■ 13.2.3 Malattia infettiva

Una malattia infettiva consiste nelle manifestazioni patologiche (segni e sintomi) che sono conseguenza dell'infezione dell'organismo ospite da parte di microrganismi patogeni. Al concetto di malattia infettiva ne sono intimamente correlati altri, descritti di seguito.

Un'infezione da parte di microrganismi patogeni non equivale sempre alla comparsa di una malattia infettiva, per numerose ragioni che rendono non ottimale l'ambiente per la replicazione microbica; le infezioni da patogeni che non esitano in uno stato di malattia vengono spesso definite *infezioni asintomatiche*. Se il termine di paragone è rappresentato dalle capacità difensive dell'organismo ospite (di solito prettamente individuali e geneticamente determinate), possono essere utilizzati i termini **suscettibilità** e **resistenza** per indicare la maggiore o minore facilità con cui un'infezione può esitare in una malattia clinicamente rilevabile.

Le malattie infettive possono determinare contagio in ospiti differenti, in relazione alla capacità dei microrganismi di essere trasmessi da un ospite all'altro. In molti casi, soprattutto per i microrganismi patogeni, il contagio è limitato alla sola specie umana e solo raramente più specie animali possono essere infettate dallo stesso microrganismo. In termini di malattia infettiva, può a questo proposito essere utilizzato il termine **refrattarietà**: in molti casi, un'infezione da microrganismi può determinare comparsa di malattia in una sola specie animale (es. uomo) o in un numero limitato di specie (es. uomo e altre specie di primati), ma non in altre specie animali, queste ultime da definire refrattarie.

Gran parte delle infezioni che riguardano la specie umana può essere di origine esogena, cioè determinata da microrganismi provenienti o trasmessi da individui malati nonché da **portatori sani**, ovvero individui che non manifestano segni di malattia, ma ospitano al loro interno un particolare microrganismo, o da **portatori convalescenti**, cioè persone che hanno ormai superato la fase acuta della malattia, ma possono ancora eliminare e/o trasmettere (per via respiratoria, fecale o parenterale) microrganismi potenzialmente patogeni. In alcuni casi i microrganismi penetrano nell'individuo umano unitamente a bevande o a cibi solidi contaminati. Alcune malattie,

definite **zoonosi**, possono essere trasmesse da animali malati, domestici o meno; in altre malattie, il microrganismo responsabile viene veicolato da insetti, definiti *vettori di malattia*.

Il contagio può avvenire per numerose vie che consentono la penetrazione dei microrganismi, quali quella inalatoria (attraverso il superamento delle mucose respiratorie), quella alimentare (microrganismi presenti negli alimenti e capaci di superare la mucosa intestinale), quella parenterale o attraverso ferite superficiali o profonde. Il contagio può essere **diretto**, con trasmissione dei microrganismi da un soggetto malato, o **indiretto**, se avviene per contatto con materiale, indumenti o secrezioni provenienti da un soggetto malato, per quanto i microrganismi (spore a parte) possano usualmente sopravvivere per tempi limitati nell'ambiente esterno.

Tecnicamente, non sono malattie infettive contagiose o trasmissibili quelle determinate dalla produzione di **tossine** e questo vale sia per il caso precedentemente citato (tossine da germinazione di spore) sia per il caso della tossina botulinica (da *C. botulinum*), incapace di penetrare autonomamente nell'organismo umano e di operare un contagio così come lo abbiamo definito; la tossina botulinica può prodursi in derrate alimentari mal sterilizzate e/o conservate in condizioni di anaerobiosi che facilitino la riproduzione del *C. botulinum*.

Quando le infezioni cosiddette esogene determinano la comparsa di segni e sintomi di malattia in numerosi soggetti in tempi relativamente limitati e in una popolazione relativamente circoscritta (comunque entro i confini di una stessa nazione), esse assumono il carattere di **epidemia**. Se la diffusione della malattia in questione supera i confini nazionali e si manifesta in nazioni di uno stesso o di altri continenti, si parla di **pandemia**. Il termine **endemia** viene invece utilizzato per indicare la presenza costante di un numero limitato di casi di una particolare malattia infettiva in una popolazione.

Gran parte delle infezioni più comuni, in particolare quelle batteriche, tende a restare relativamente localizzata nella sede di entrata o in particolari organi o tessuti. In alcuni casi, nei quali le difese dell'ospite non sono in grado di eliminare i microrganismi infettanti, questi ultimi possono lasciare la sede originaria e passare in circolo, dando così origine a una **setticemia** (letteralmente, presenza di microrganismi nel sangue), con la possibilità che i microrganismi si distribuiscano potenzialmente nell'intero organismo.

Il termine si applica soprattutto alle infezioni batteriche da Gram-negativi e Gram-positivi.

Dopo questa breve introduzione, le sezioni successive saranno dedicate alla descrizione sintetica delle caratteristiche dei principali agenti infettivi patogeni per la specie umana e, soprattutto, all'analisi dei principi generali che, per ogni macrocategoria di microrganismi infettivi, risultano determinanti ai fini della patogenicità.

### ■ 13.3 Difese dell'ospite nei confronti delle infezioni: barriere meccaniche e chimiche

Ogni organismo superiore, uomo incluso, possiede adeguati sistemi di difesa nei confronti delle infezioni da microrganismi provenienti dall'esterno. Questi sistemi di difesa, per semplicità didattica, possono essere raggruppati in tre distinte categorie:

- a) barriere naturali di tipo meccanico e chimico, presenti nelle sedi sensibili o esposte all'ambiente esterno, che verranno brevemente descritte in questa sezione;
- b) fattori dell'immunità naturale e della risposta infiammatoria, a cui è dedicato l'intero Capitolo 4;
- c) fattori e cellule dell'immunità specifica, trattati nel Capitolo 6.

Le difese o barriere naturali, spesso definite **barriere meccanico-chimiche**, sono strategicamente localizzate nelle sedi dell'organismo che risultano a contatto diretto o indiretto con l'ambiente esterno.

I microrganismi presenti nell'ambiente esterno possono penetrare all'interno dell'organismo attraverso la cute o il tessuto sottocutaneo, attraverso le mucose più direttamente a contatto con l'ambiente esterno (mucose degli apparati respiratorio, digerente e genito-urinario e congiuntive) o, per embrioni e feti, attraverso la placenta.

Alla penetrazione dei microrganismi si oppongono in modo molto efficiente diverse barriere meccaniche, chimiche o biologiche, trattate nelle sezioni seguenti.

#### ■ 13.3.1 Cute

La cute rappresenta, se integra, un'eccellente barriera alla penetrazione di tutti i principali microrganismi,

patogeni e non. L'efficienza della cute come barriera si deve non solo alla presenza dello strato corneificato più esterno, ma anche alla presenza sulla sua superficie di una flora batterica saprofitica capace di liberare una serie di molecole ad azione battericida, denominate **batteriocidine**.

Un contributo significativo viene anche offerto dalle secrezioni sebacee e dal sudore, che vengono rilasciati sulla superficie cutanea.

### ■ 13.3.2 Mucose

Le strutture epiteliali integre rappresentano una barriera strutturale di buon livello, anche se in termini assoluti meno efficiente della cute, alla penetrazione dei microrganismi. L'efficienza delle mucose si deve in realtà anche ad altri meccanismi, tra i quali possiamo rammentare i seguenti.

- **Produzione di muco e presenza di ciglia nelle mucose delle vie aeree.** Il muco è capace di inglobare i microrganismi e prevenirne il contatto con le strutture di superficie delle cellule epiteliali; le ciglia provvedono alla rimozione del muco e di quanto in esso intrappolato.
- **Produzione di saliva, succo gastrico e bile da parte di mucosa orale, mucosa gastrica e fegato,** rispettivamente. Nella saliva sono presenti enzimi capaci di determinare lisi batterica, quali il lisozima; il succo gastrico agisce in ragione dei propri bassi livelli di pH, la bile in relazione alla sua alcalinità. A questi fattori si devono aggiungere l'azione potenzialmente difensiva esercitata da numerosi enzimi digestivi prodotti dalla mucosa gastrointestinale e l'azione competitiva rappresentata dalla ingente flora batterica intestinale.
- **Produzione di lacrime,** che contribuiscono alla rimozione di eventuali microrganismi.
- **Produzione di muco e secreti da parte delle cellule della mucosa vaginale;** tali secreti hanno pH acido, in relazione alla presenza di flora batterica saprofitica.
- **Produzione e liberazione di defensine,** molecole caratterizzate da una struttura polipeptidica ricca di aminoacidi quali arginina e lisina e capaci di agire sia contro batteri, virus, protozoi e miceti potenzialmente patogeni sia contro microrganismi costituenti la flora batterica saprofitica. Le defensine possono essere anche prodotte dai leucociti.

Le barriere meccanico-chimiche sono ulteriormente rafforzate, dal punto di vista difensivo, dalla presen-

za di cellule quali linfociti e cellule dendritiche, o di Langerhans, che rappresentano gli elementi di connessione tra questa prima linea di difesa e i sistemi responsabili dell'immunità innata e della risposta infiammatoria o dell'immunità specifica. La presenza nelle secrezioni mucose di immunoglobuline di classe A (IgA), che sono fattori dell'immunità specifica, è un ulteriore potenziale meccanismo rafforzativo.

## ■ 13.4 Patologia generale delle infezioni batteriche

### ■ 13.4.1 Caratteristiche generali dei batteri

I batteri sono microrganismi procariotici che, in estrema sintesi, possiedono le seguenti caratteristiche comuni:

- **dimensioni comprese tra 0,8 e 15 µm;**
- **presenza di una parete cellulare** rigida, costituita, in termini generali (la reale costituzione può variare da specie a specie o addirittura in ceppi differenti della stessa specie), da polimeri glicopeptidici; sulla base della tipologia di parete cellulare e della positività alla reazione con il colorante cristal-violetto, i batteri vengono suddivisi in Gram-positivi (spesso indicati con la notazione Gram+) e Gram-negativi (o Gram-) (la **Figura 13.1** offre un sintetico confronto tra alcuni caratteri fondamentali di Gram+ e Gram-);
- **presenza di una membrana cellulare,** al di sotto della parete, a struttura relativamente convenzionale (proteine transmembrana, alcune a funzione enzimatica, in un doppio strato fosfolipidico);
- **assenza di un vero e proprio nucleo,** in quanto l'acido nucleico, rappresentato da DNA a doppia elica, non è circondato da un involucro nucleare e risulta libero nel citoplasma;
- **assenza di organuli intracellulari;** nel citoplasma, in generale, si possono osservare unicamente ribosomi batterici (50S e 30S, quindi differenti da quelli delle cellule eucariotiche), materiale di riserva (es. glicogeno) e inclusioni di varia natura, queste ultime a volte utilizzate a fini diagnostici.

Vi sono numerose altre caratteristiche, morfologiche, strutturali o funzionali, che non sono sempre presenti in tutti i batteri e, anzi, consentono spesso di distinguerli e sono in parte responsabili della maggiore o minore patogenicità di una specie o di un cep-

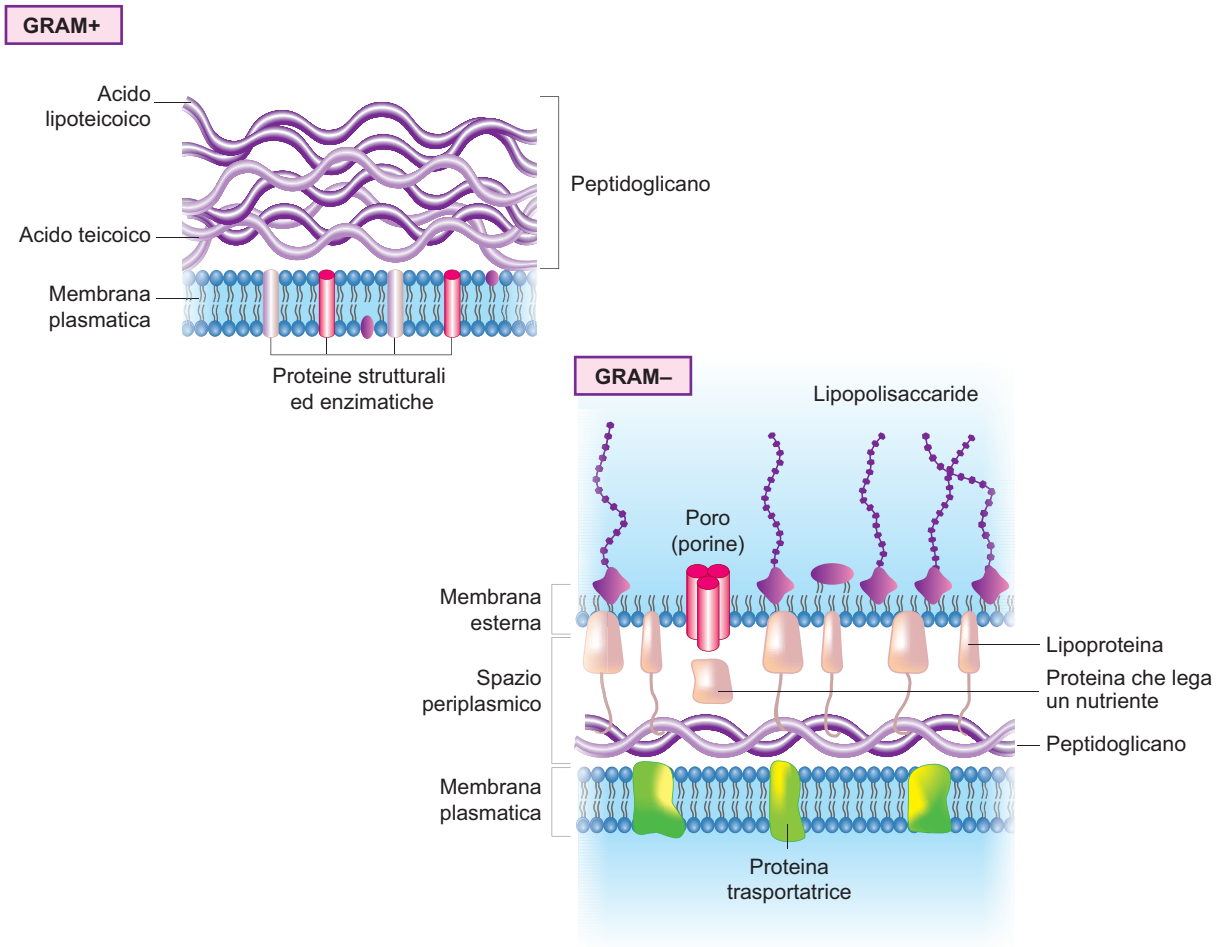


FIGURA 13.1 Principali differenze tra batteri Gram+ e Gram-.

po. La classificazione dei batteri si basa sulle seguenti caratteristiche distintive principali.

- **Morfologia.** I batteri possono presentarsi come strutture relativamente sferiche, definite cocci, o strutture bastoncellari varie, definite genericamente bacilli. I batteri possono poi essere rintracciabili sotto forma di singole cellule (bacilli) o, come capita soprattutto per i cocci, associati in coppie (diplococchi) o a formare gruppi (stafilococchi) o catenelle (streptococchi e streptobacilli) (Figura 13.2).
- **Respirazione.** I batteri vengono distinti in aerobi (la stragrande maggioranza) e anaerobi (es. batteri del genere *Clostridium*), a seconda che siano capaci di sopravvivere in ambienti nei quali è presente o assente l'ossigeno.
- **Presenza di una capsula.** Alcuni batteri sono dotati di una capsula, la cui composizione è variabile (di solito polisaccaridi semplici), spesso specie-specifica

o ceppo-specifica, rilevante per la virulenza (vedi oltre). La capsula non è sempre prodotta dai batteri che ne hanno la capacità, ma solo in relazione alla disponibilità effettiva dei glicidi di cui è composta.

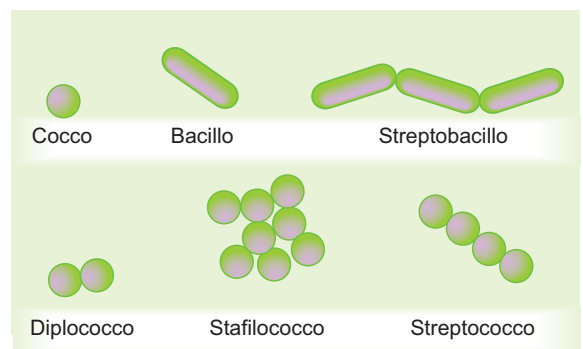


FIGURA 13.2 Morfologia dei batteri.

- **Presenza di strutture accessorie.** I batteri possono essere tra loro distinti sulla base della capacità o meno di esprimere specifiche strutture accessorie di varia natura, tra le quali si possono ricordare i flagelli (i batteri che li possiedono possono muoversi nell'ambiente), i pili o le fimbrie (strutture proteiche di superficie che consentono l'adesione dei batteri alle cellule dell'ospite o ad altri batteri, fenomeno quest'ultimo alla base della coniugazione batterica, mediante la quale può essere trasferito DNA) e le già citate spore (forme di sopravvivenza che taluni batteri sono capaci di produrre in condizioni avverse, costituite da DNA batterico, poco citoplasma e una serie di rivestimenti esterni di composizione variabile, in cui sono spesso presenti proteine ricche di ponti disolfuro a struttura simil-cheratinica, polisaccaridi e glicopeptidi) (**Figura 13.3**).

Alcune delle caratteristiche ora ricordate verranno tra poco riprese, in quanto elementi che possono essere rilevanti nel determinare la patogenicità e la virulenza dei batteri.

### ■ 13.4.2 Patogenicità e virulenza dei batteri

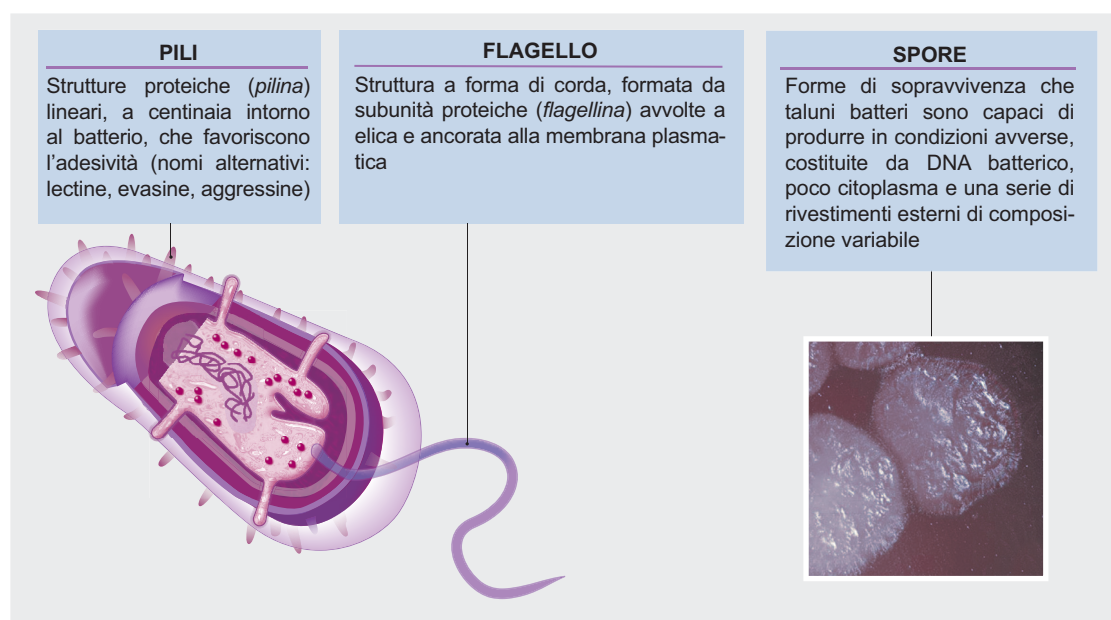
La prima cosa da fare in questa sezione è ricordare nuovamente, come accennato in precedenza, come la stragrande maggioranza dei microrganismi, batteri

inclusi, risulti innocua per il genere umano e alcuni siano persino utili. Questa concezione si applica ai numerosi batteri che costituiscono la flora batterica intestinale e che contribuiscono a rifornire il nostro organismo di vitamine, in particolare quelle del gruppo B. Concetti simili si potrebbero, tuttavia, applicare anche alla flora batterica, composta prevalentemente da saprofiti, che popola tutte quelle aree (cute compresa) e/o mucose dell'organismo che sono a contatto con l'ambiente esterno. In queste sedi, l'elevata competizione tra le varie specie batteriche saprofitiche per uno stesso territorio finisce per rappresentare un limite proliferativo non solo per tali specie, ma anche per i microrganismi, patogeni o meno, in arrivo dall'esterno.

A questo proposito, è bene ricordare come l'uso, non sempre giustificato (per malattie di origine non batterica) e prolungato nel tempo, di antibiotici a largo spettro possa determinare l'eliminazione di una quota rilevante della flora batterica saprofitica ed esporre il paziente a una potenziale carenza di vitamine del gruppo B o, cosa ancor più grave, alla comparsa di infezioni di tipo opportunistico.

Ricordato brevemente come siano relativamente pochi i batteri patogeni per l'uomo, è possibile introdurre il significato dei termini patogenicità e virulenza.

Il concetto di **patogenicità**, cioè la capacità di un microrganismo patogeno di determinare un'infezione



**FIGURA 13.3** Strutture accessorie dei batteri.

che esiti in uno stato di malattia nell'ospite, dipende dalla carica batterica (cioè dalla numerosità degli elementi batterici al momento dell'infezione) e da una concomitanza di fattori, alcuni dei quali sono direttamente riconducibili a particolarità insite nel microrganismo patogeno stesso (i fattori della virulenza batterica), capaci di far superare le barriere e/o difese dell'ospite, mentre altri, egualmente rilevanti, dipendono da caratteristiche dell'ospite (susceptibilità all'infezione).

I **fattori di suscettibilità** dell'ospite si possono facilmente sintetizzare, semplificando, in una serie di assunti intuitivi. Un ospite è più o meno suscettibile alla comparsa di malattie infettive determinate da batteri se:

- il suo sistema immunitario ha incontrato o meno in precedenza (stato di malattia o vaccinazione) quel particolare agente patogeno o se la risposta immunitaria specifica è ottimale o risulta almeno parzialmente compromessa (terapia immunosoppressiva, pazienti affetti da AIDS o da sindromi di immunodeficienza di altra natura);
- il suo organismo si trova in condizioni generali ottimali o in condizioni debilitate, il che può indicare sia un paziente convalescente o affetto da uno stato concomitante di malattia in atto (localizzata in altra sede o sistemica) sia un paziente in condizioni di iponutrizione;
- è o non è suscettibile o è addirittura refrattario a un determinato agente patogeno, in relazione all'esistenza di particolari condizioni legate al suo background genetico.

Se invece si vogliono analizzare i fattori di virulenza (dove per **virulenza** si intende il diverso grado con cui si esprime la patogenicità), riconducibili ai batteri patogeni, occorre premettere come i batteri patogeni possano essere distinti in tre categorie, sulla base della loro capacità di sopravvivenza e della dipendenza dall'interazione con le cellule dell'ospite:

- batteri che si comportano come **parassiti extracellulari**, che possono sopravvivere nell'ambiente extracellulare (molti patogeni appartengono a questa categoria);
- batteri che agiscono come **parassiti intracellulari facoltativi** che, pur capaci di sopravvivere nell'ambiente extracellulare, possono penetrare all'interno di cellule fagocitiche dell'ospite e ivi replicarsi, sopravvivendo alla fagocitosi, spesso all'interno di fagolisosomi; appartengono a questa

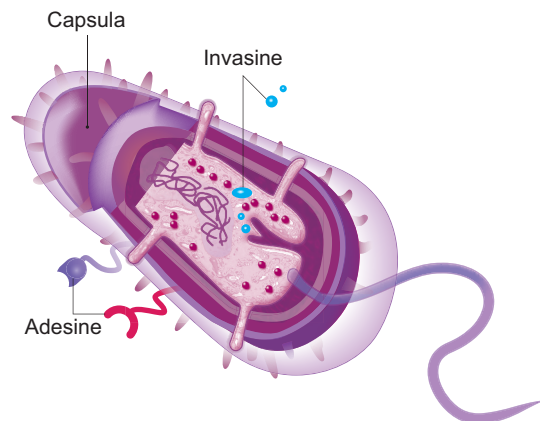
categoria i batteri dei generi *Salmonella* (*S. typhi*, però, sopravvive solo nei macrofagi), *Brucella*, *Listeria*, *Legionella*, *Shigella* e alcune specie del genere *Yersinia*;

- batteri che hanno perduto ogni capacità residua di sopravvivere al di fuori di un ospite e sono diventati quindi **parassiti intracellulari obbligati**; a questa categoria appartengono di fatto solo micobatteri, in quanto i più tipici parassiti intracellulari obbligati sono le rickettsie, le clamidie e i micoplasmi.

Sulla base di questa distinzione, i veri e propri fattori della virulenza batterica sono rappresentati da tutti quei caratteri strutturali e/o meccanismi che consentono ai batteri con attitudini da parassiti extracellulari di sfuggire o resistere alla fagocitosi o, per i batteri con attitudini da parassiti intracellulari, di penetrare all'interno delle cellule dell'ospite.

I principali **fattori di virulenza** (alcuni fattori possono anche essere espressi da altre categorie di microrganismi) che caratterizzano i batteri con attitudini da parassiti extracellulari sono i seguenti (**Figura 13.4**).

- Presenza della capsula batterica.** All'interno di una particolare specie batterica, i ceppi dotati di capsula sono solitamente più virulenti, in quanto maggiormente resistenti alla fagocitosi (es. prevenendo l'opsonizzazione del batterio, vedi Sezione 4.4.2) e alla degradazione successiva, in particolare se operata da neutrofili o monociti. È questo il caso soprattutto dei ceppi capsulati di patogeni capaci di determinare polmoniti (pneumococchi e *Klebsiella pneumoniae*) o meningiti (*Neisseria meningitidis*).



**FIGURA 13.4** Principali fattori di virulenza dei batteri.

- b) **Espressione di adesine.** Con il termine adesine vengono indicate molecole di varia natura che consentono ai batteri che le esprimono sulla loro superficie di prendere contatto con strutture complementari espresse sulla superficie delle cellule dell'ospite. Presa di contatto e ancoraggio sono le prime tappe di un processo che può consentire la replicazione dei batteri nella sede di entrata, come ad esempio le mucose a contatto con l'ambiente esterno. Esempi di adesine possono essere gli acidi lipoteicoici, di cui, unitamente alla proteina M (quest'ultima capace di inibire la fagocitosi del batterio), sono costituite le fibrille del batterio Gram-positivo *Streptococcus pyogenes* e che, unitamente all'adesina non fibrillare detta proteina F, consentono il legame delle fibrille con la fibronectina delle cellule epiteliali della mucosa orale. Altri esempi di adesine sono i pili o le fimbrie che vengono espressi da batteri Gram-negativi e che hanno un ruolo nei fenomeni di emoagglutinazione batterica.
- c) **Espressione di invasine.** Con il termine generico invasine sono indicate molecole batteriche ad attività enzimatica che possono facilitare la penetrazione dei batteri nei tessuti dell'organismo ospite. Esempi di invasine sono enzimi quali: a) la ialuronidasi, espressa da vari batteri, in grado di degradare l'acido ialuronico della sostanza fondamentale del tessuto connettivo; b) la collagenasi, prodotta da *Clostridium welchii*; c) la neuraminidasi, prodotta da vari batteri e anche da alcuni virus, che facilita la penetrazione intracellulare dei microrganismi idrolizzando mucoproteine sulla superficie cellulare; d) la coagulasi, prodotta da stafilococchi, che provoca l'attivazione del processo di coagulazione e la formazione di un reticolo di fibrina intorno alle cellule batteriche, che previene il riconoscimento degli antigeni batterici da parte delle immunoglobuline. Vengono indicate come invasine anche alcune componenti strutturali di batteri che contribuiscono alla necrosi o favoriscono il passaggio in circolo (vascolare, linfatico) dei microrganismi. Alcune invasine sono delle tossine batteriche.
- d) **Motilità.** Alcuni batteri, quali treponemi, borrelie e leptospire, sono dotati di motilità propria, che consente loro di muoversi nei fluidi extracellulari e, in qualche modo, di poter sfuggire alle cellule fagocitiche o immunitarie. Queste considerazioni non si applicano ai batteri flagellati, presumibilmente perché le proteine del flagello sono potenti immunogeni.
- e) **Messa in atto di strategie volte a eludere le difese immunitarie specifiche o innate.** Per quanto queste strategie siano messe in atto soprattutto dai virus, sono numerosi i batteri che adottano accorgimenti volti a ridurre l'efficacia della risposta immunitaria specifica o di quella innata. Alcuni tra gli esempi più interessanti sono i seguenti:
- alcuni batteri (es. *Clostridium difficile* a livello del lume intestinale o *Salmonella typhi* nella colecisti) si riproducono in sedi che non sono raggiunte né da immunoglobuline né da linfociti;
  - alcuni batteri del genere *Borrelia* perdono o modificano gli antigeni di superficie potenzialmente immunogeni; una strategia simile è messa in atto, oltre che dall'HIV e da molti altri virus, anche dalle cercarie del protozoo *Schistosoma mansoni*;
  - alcuni stafilococchi, come *Staphylococcus aureus*, si rivestono di proteina A, che interagisce con la porzione Fc delle immunoglobuline e ostacola in questo modo la fagocitosi;
  - alcuni batteri dei generi *Staphylococcus*, *Neisseria* e *Haemophilus* producono proteasi che degradano le immunoglobuline;
  - il batterio *Pseudomonas aeruginosa* è capace di stimolare l'azione dei linfociti T soppressori, che sono i controllori negativi della risposta immunitaria.

### ■ 13.4.3 Tossine batteriche

Una parte rilevante dell'azione patogena di molti batteri deve essere attribuita alla capacità di produrre **tossine**. In una definizione estensiva del termine, una tossina può essere considerata come qualsiasi molecola di derivazione batterica che contribuisca all'instaurarsi di una condizione di malattia. In alcuni casi, le tossine sono di fatto le principali responsabili di una patologia, come per tetano, difterite o botulismo. In altri casi, la presenza delle tossine è comunque spesso in grado di aggravare la condizione patologica.

Si riconoscono abitualmente due tipi di tossine batteriche: a) endotossine, così definite in quanto si tratta di componenti della cellula batterica, spesso della parete cellulare; b) esotossine, le prime a essere individuate, così definite in quanto rilasciate all'esterno dai batteri che le producono.

### ■ 13.4.3.1 Endotossine

Si tratta di tossine prodotte caratteristicamente dai batteri Gram-negativi, di natura lipopolisaccaridica (da qui l'acronimo **LPS** con cui viene anche indicata l'endotossina batterica) in quanto componenti della parete cellulare di tali batteri. La componente lipidica, che ancora l'LPS alla parete batterica, è un acido grasso a catena lunga che viene spesso denominato **lipide A**; la componente lipidica è connessa a componenti oligosaccaridiche di natura e struttura molto variabili, al punto che tale componente (detta anche **antigene O**) può essere utilizzata per tipizzare e identificare i differenti ceppi batterici.

Per poter spiegare la loro azione, le endotossine, che sono soprattutto presenti nella porzione più esterna della parete cellulare dei Gram-negativi, devono staccarsi dalla parete stessa. Al contrario di quanto accade tipicamente nel caso delle esotossine, le endotossine batteriche non sono dotate di attività citotossica diretta nei confronti delle cellule dell'ospite. L'azione biologica dell'LPS o, rovesciando il concetto, la risposta delle cellule dell'ospite di un'infezione da batteri Gram-negativi viene in realtà innescata dall'interazione sequenziale dell'LPS con una serie di proteine.

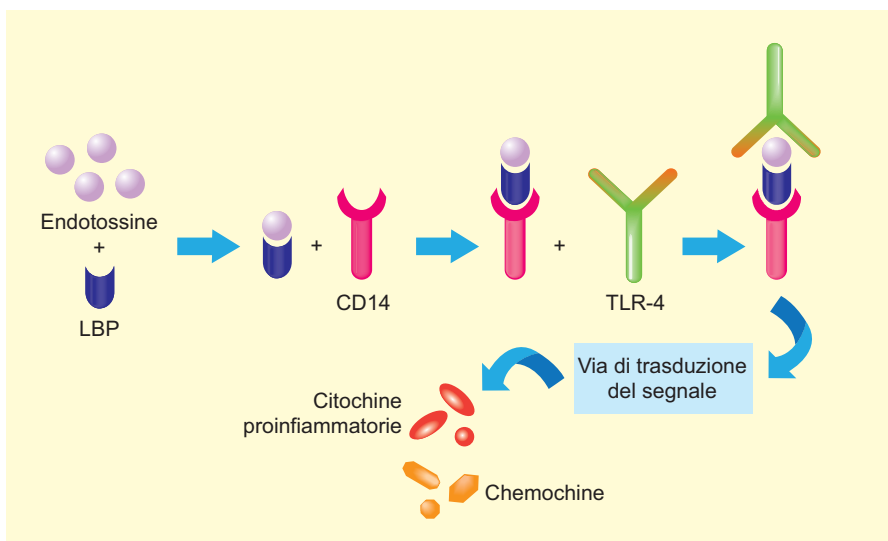
Quando le endotossine sono libere in circolo, possono interagire con la **proteina legante LPS (LBP)**, da *LPS Binding Protein*, formando un complesso che è capace di interagire con CD14, una molecola di superficie presente sulle cellule endoteliali vascolari e sulle cellule monocito-macrofagiche. Tale interazione consente la presa di contatto dell'LPS con una delle molecole recettoriali appartenenti alla famiglia dei co-

siddetti recettori TLR (da *Toll-Like Receptors*, così definiti per la somiglianza strutturale con la proteina Toll del moscerino *Drosophila melanogaster*). L'LPS solitamente interagisce con il **recettore TLR-4**, attivando una via di trasduzione del segnale che comporta la sintesi e il rilascio di citochine proinfiammatorie (soprattutto TNF e IL-1) e sostanze ad azione chemiotattica (es. chemochine), che sostengono l'immunità innata e la risposta infiammatoria (vedi Capitolo 4 per maggiori dettagli), creando anche le premesse per un coinvolgimento dei linfociti e della risposta immunitaria acquisita o specifica (**Figura 13.5**).

Come descritto nel Capitolo 4, un elevato livello di LPS in circolo, quale si può rintracciare in condizioni di setticemia da batteri Gram-negativi, può tuttavia comportare la produzione di elevati livelli circolanti di citochine (TNF, IL-1, IL-6) e altri mediatori (es. NO), potendo anche scatenare uno shock settico, condizione potenzialmente letale, nonché altre condizioni, quali coagulazione intravascolare disseminata o sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS).

### ■ 13.4.3.2 Esotossine

Le esotossine batteriche sono state le prime a essere identificate e abitualmente sono rilasciate da batteri Gram-positivi. Esistono numerosissime varianti di esotossine, a differente struttura, modalità di azione e specificità di azione per particolari cellule e tessuti. Alcuni batteri, come ad esempio *Staphylococcus aureus*, possono produrre più esotossine, tra loro differenti per bersaglio cellulare e modalità di azione. Una trattazione dettagliata dell'azione delle esotossine batteriche è fuori luogo in questa sede, dove possono



**FIGURA 13.5** Azione delle endotossine.

invece essere ricordati solo alcuni tra gli innumerevoli esempi esistenti.

Alcuni batteri, quali *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, sono in grado di rilasciare delle potenti **neurotossine** (pochi nanogrammi sono sufficienti per determinare la morte di individui adulti), capaci di bloccare alcune terminazioni presinaptiche a livello del sistema nervoso centrale. Queste tossine, pur non essendo direttamente citotossiche per i neuroni o altri tipi cellulari, sono in grado di determinare morte per insufficienza respiratoria, conseguente a paralisi dei muscoli respiratori (torace e diaframma) in presenza di concentrazioni di pochi nanogrammi.

Altri batteri sono capaci di produrre tossine che agiscono riconoscendo strutture recettoriali nelle cellule bersaglio e determinando l'attivazione di vie intracellulari di trasduzione del segnale. Un esempio tipico è rappresentato dalla **tossina colerica** (prodotta da *Vibrio cholerae*, agente eziologico del colera), che agisce alterando proteine di regolazione dell'adenilato ciclasi, provocando attivazione irreversibile dell'enzima, che si traduce in alterazioni della capacità di riassorbimento di liquidi da parte degli enterociti dei villi intestinali e in un aumentato rilascio di ioni sodio e cloruro, cosa che determina la diarrea profusa tipica del colera.

Altri batteri producono ed espongono in superficie una serie di **molecole enzimatiche** ad attività variabile, potendo produrre, a seconda dei casi, proteasi, collagenasi, ialuronidasi, fibrinolisi e altri enzimi. *Clostridium perfringens* (agente eziologico della gangrena gassosa), ad esempio, può produrre collagenasi, ialuronidasi e DNasi, nonché esotossine ad azione più diretta sulla componente lipidica delle membrane cellulari, come le lecitinasi, determinando necrosi ed emolisi.

Alcuni batteri, come *Staphylococcus aureus*, sono poi capaci di produrre una tossina che è stata definita **TSST-1** (da *Toxic Shock Syndrome Toxin 1*), per la capacità, simile a quella dell'LPS dei Gram-negativi, di determinare shock settico attraverso la liberazione di elevati livelli di citochine in circolo.

## 13.5 Infezioni da clamidie, rickettsie e micoplasmi

I microrganismi appartenenti a questi generi hanno dimensioni inferiori a quelle dei batteri, si dividono come i batteri (per scissione binaria) e sono sensibili agli antibiotici. Presentano, tuttavia, alcune caratteristiche che li differenziano in modo sensibile dai batteri.

Rickettsie e clamidie hanno la caratteristica comune di essere dei parassiti intracellulari obbligati, potendosi riprodurre unicamente all'interno delle cellule dell'ospite (abituamente cellule di tipo epiteliale o endoteliale).

Le **clamidie** sono obbligate a replicarsi all'interno di cellule dell'ospite in quanto non sono capaci di sintetizzare ATP. La più nota tra le clamidie è *Chlamydia trachomatis*, responsabile di infezioni oculari/congiuntivali capaci di determinare cecità, così come di infezioni alle vie genitali femminili.

Le **rickettsie** hanno la caratteristica di necessitare di vettori animali, solitamente zecche, acari o pidocchi, che consentono loro di penetrare all'interno dell'organismo ospite. Le rickettsie sono capaci di lesionare tipicamente le cellule endoteliali, provocando vasculiti emorragiche, o di determinare, a seconda dei casi, polmoniti, lesioni al sistema nervoso centrale, epatiti e a volte la morte del soggetto infettato. Malattie da rickettsie sono la febbre delle montagne rocciose, il tifo epidemico e la febbre fluviale del Giappone.

I **micoplasmi**, organismi unicellulari privi di parete cellulare, sono tipicamente capaci di attaccare le cellule epiteliali delle vie aeree, determinando polmoniti atipiche.

## 13.6 Patologia generale delle infezioni virali

### 13.6.1 Caratteristiche generali dei virus

I virus sono parassiti intracellulari obbligati, in ragione della loro totale incapacità di replicarsi al di fuori di un ambiente cellulare. La loro struttura, di dimensioni comprese tra 20 e 200 nm, è relativamente semplice, essendo costituita in estrema sintesi dagli elementi seguenti (**Figura 13.6**):

- un **acido nucleico** (che può essere DNA o RNA, a singola o a doppia elica);
- una struttura proteica definita **capside**, a conformazione tridimensionale che può essere icosaedrica, elicoidale o complessa; il capsidone racchiude al suo interno l'acido nucleico;
- un ulteriore involucro lipoproteico, definito **rivestimento pericapsidico**, che avvolge il capsidone in alcuni virus (altri ne sono privi); quando esiste, questo rivestimento ha una struttura molto simile a quella delle membrane cellulari, dalle quali in effetti deriva;

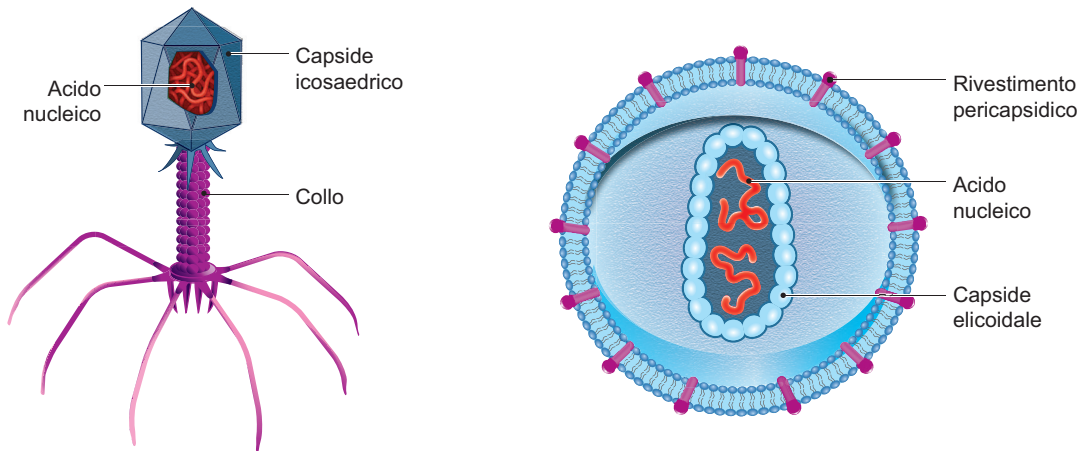


FIGURA 13.6 Struttura dei virus.

- varie ulteriori **proteine**, che possono svolgere differenti funzioni, quali: a) attività protettiva nei confronti dell'acido nucleico virale; b) attività antigenica; c) formazione di legami con strutture recettoriali espresse sulla membrana plasmatica di cellule bersaglio, quando esposte sulla superficie esterna del rivestimento pericapsidico.

La natura dell'acido nucleico, la forma del capside e la presenza o meno del pericapside sono tutti elementi che consentono la classificazione dei virus, unitamente all'identificazione dello specifico bersaglio cellulare (cioè la tipologia di cellula al cui interno uno specifico virus può penetrare e riprodursi) e della malattia eventualmente determinata.

In termini generali, la semplice struttura dei virus, che mancano di ogni elemento caratteristico di un'organizzazione cellulare, ne forza il comportamento come parassiti intracellulari obbligati. Non a caso, perché si possano studiare in laboratorio, i virus devono essere coltivati in colture cellulari. Una volta penetrati all'interno della cellula bersaglio, i virus perdono gli involucri esterni, liberano il proprio acido nucleico e, tramite questo, assoggettano l'apparato biosintetico della cellula infettata ai propri fini.

### ■ 13.6.2 Malattie virali

Le malattie ascrivibili a infezioni virali sono estremamente numerose e possono interessare vari tessuti e apparati, come si evince dai seguenti esempi:

- **malattie dell'apparato respiratorio**, che possono essere causate dai comuni rinovirus (responsabili

del raffreddore comune) o dai virus influenzali della famiglia *Orthomyxoviridae*;

- **malattie dell'apparato gastrointestinale**, causate da virus epatotropi o epatitici, virus della parotite e altri virus che possono causare gastroenteriti o, nei bambini, forme di diarrea;
- **malattie sistemiche esantematiche**, cioè malattie caratterizzate da eruzioni cutanee o esantemi, tipiche dell'infanzia (virus del morbillo, della rosolia, della varicella, etc.);
- **malattie del sistema nervoso centrale**, quali l'encefalite da arbovirus o la poliomielite da poliovirus, oggi scomparsa a seguito delle campagne di vaccinazione di massa del secolo scorso;
- **malattie o disordini emopoietici**, causati da vari virus, quali CMV (citomegalovirus), HIV (responsabile dell'AIDS), virus di Epstein-Barr (agente della mononucleosi infettiva);
- **malattie da arbovirus ed emorragiche**, quali quella nota come Ebola, determinata dal virus della febbre emorragica regionale (in realtà, anch'esso definito virus Ebola).

### ■ 13.6.3 Vie di penetrazione dei virus

I virus possono penetrare all'interno di un organismo umano attraverso le comuni vie di entrata dei microrganismi:

- **mucose**, che rappresentano la principale via di penetrazione per virus destinati a infettare gli apparati respiratorio, digerente e urogenitale o che possono penetrare attraverso le congiuntive; nel caso

della penetrazione attraverso la via digerente, le IgA prodotte dal tessuto linfoide che abbonda a livello intestinale possono esplicare una importante azione difensiva aggiuntiva;

- **cute**, come nel caso dei papillomavirus;
- **tessuto sottocutaneo**, che può essere raggiunto attraverso i morsi di animali infetti o la puntura di insetti che fungano da vettori;
- **via ematica**, che è utilizzata, ad esempio, dai virus epatitici HBV e HCV e dall'HIV (responsabile dell'AIDS), che possono essere trasmessi via trasfusione di sangue infetto o per contatto con sangue infetto attraverso l'uso di siringhe o altri strumenti;
- **via transplacentare**, rilevante in corso di gravidanza nel caso di un'infezione virale che interessi la madre (caso tipico quello del virus della rosolia, nel caso di prima infezione materna in gravidanza), che consente ai virus di penetrare nell'organismo dell'embrione o del feto.

È stata descritta anche la possibilità che alcuni virus penetrino nei neonati attraverso l'allattamento o siano trasmessi alla prole attraverso le cellule germinali.

Come vedremo in seguito, l'infezione virale può poi restare localizzata nella sede di entrata o diffondersi nell'organismo (per via ematica, linfatica, nervosa), così come manifestarsi in vari modi (infezione acuta, subclinica o inapparente, cronica o persistente, ricorrente), in relazione alle caratteristiche del virus, alla via di entrata, alla risposta immunitaria dell'ospite e, quindi, più in generale, alle interazioni che si instaurano tra virus e ospite. Quali che siano la via di entrata, solitamente caratteristica per ciascun tipo di virus, e il destino successivo dell'infezione, è cruciale che nella sede di penetrazione, o relativamente vicino a essa, siano presenti cellule che consentano la replicazione virale.

### ■ 13.6.4 Replicazione virale

La replicazione (**Figura 13.7**) è un momento cruciale per i virus e la loro patogenicità è, in effetti, correlata all'entità della replicazione e agli eventi di morte cellulare, che interessano un numero più o meno elevato di cellule dei tessuti dell'ospite infettato.

La replicazione dei virus è forzosamente intracellulare e quindi il primo ostacolo da superare per il vi-

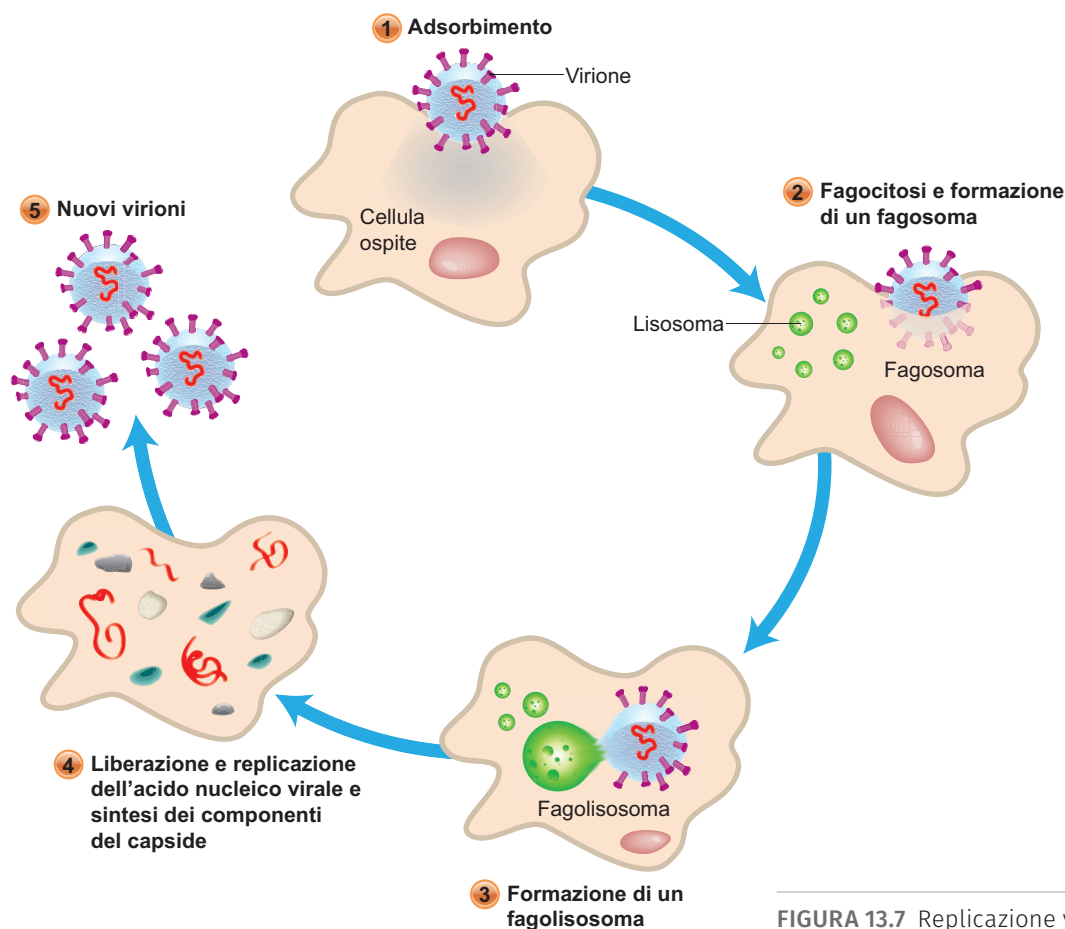


FIGURA 13.7 Replicazione virale.

rus è la membrana plasmatica della potenziale cellula bersaglio. Perché un virus possa penetrare nella cellula, il primo momento è rappresentato dal cosiddetto **adsorbimento** della particella virale, l'interazione tra strutture esposte sulla superficie del virus e strutture di tipo recettoriale esposte sulla superficie della membrana plasmatica. Questo riconoscimento è indispensabile e condiziona anche la selettività dell'infezione, che avviene solo nel tipo o nei tipi cellulari dell'ospite che presentano recettori appositi. Così si spiega, ad esempio, il fatto che l'HIV, l'agente eziologico dell'AIDS, infetti solo un numero limitato di cellule (linfociti T e poche altre), che esprimono il recettore CD4 e/o il recettore CC-R5, che a loro volta interagiscono con la proteina gp120 espressa sul capsido virale.

Una volta avvenuto il contatto tra virione e struttura recettoriale della cellula bersaglio, la penetrazione all'interno della cellula avviene di solito mediante un processo di **fagocitosi standard**, con formazione di fagosomi. I fagosomi che contengono le particelle virali vanno incontro a fusione con i lisosomi, formando i fagolisosomi, all'interno dei quali vengono liberati gli enzimi lisosomiali, che procedono alla degradazione delle strutture del capsido e degli eventuali altri rivestimenti. Al termine di questa fase, l'acido nucleico virale risulta libero e può iniziare a prendere il controllo dell'**attività biosintetica della cellula infettata**, che finisce con l'essere forzata a replicare l'acido nucleico virale e a sintetizzare i componenti del capsido e, successivamente, ad assemblarli in nuove particelle virali. Al termine di questo indispensabile processo di replicazione, i **virus neoformati** possono dare luogo a infezioni di tipo differente: a) un'*infezione acuta*, caratterizzata dal fatto che i nuovi virus possono determinare morte cellulare tramite meccanismi differenti; b) un'*infezione latente*, nella quale si stabilisce una sorta di equilibrio tra virus e ospite; in tale condizione la replicazione virale può continuare, ma non si osservano effetti patologici nell'ospite; c) un'*infezione persistente o cronica*, con effetti molto variabili.

In ogni caso, una volta lasciata la cellula bersaglio nella quale si sono replicati, i nuovi virus sono potenzialmente in grado di diffondere l'infezione a cellule limitrofe del tessuto non ancora infettate o all'intero organismo (es. sfruttando la via ematica o la via linfatica).

### ■ 13.6.5 Meccanismi di danno cellulare e/o tissutale

Una volta penetrati all'interno della cellula bersaglio, i virus possono determinare danno cellulare e, conse-

guentemente, danno tissutale, mettendo in opera meccanismi di varia natura, che sono spesso intimamente legati ad azioni svolte da specifiche proteine virali (**Figura 13.8**).

- **Induzione di lisi delle cellule bersaglio.** È forse il meccanismo più caratteristico e noto, il primo a essere stato descritto (definito anche ciclo litico), comune a molti virus e direttamente correlato alla replicazione virale.
- **Inibizione dell'attività biosintetica.** I virus sono capaci di inibire sia la sintesi di DNA che la trascrizione o la traduzione degli mRNA nelle cellule bersaglio, lasciando inalterata la traduzione dei propri mRNA. Tali azioni sono svolte da specifiche proteine virali.
- **Induzione di apoptosi.** Alcune proteine virali possono determinare morte cellulare nelle cellule bersaglio, meccanismo descritto, ad esempio, per l'HIV e le sue proteine virali gp120 e TAT.
- **Induzione di danno diretto alla membrana plasmatica.** Alcuni virus sono dotati di proteine capaci di interagire direttamente con la membrana plasmatica delle cellule infettate, determinandone un'alterazione strutturale irreversibile o causando la fusione di cellule bersaglio.
- **Induzione di morte mediata da linfociti T citotossici.** In determinati casi, l'infezione virale comporta l'espressione di antigeni anomali sulla superficie esterna delle cellule infettate; questi antigeni vengono riconosciuti come "non-self" e le cellule infettate possono essere selettivamente eliminate dai linfociti T citotossici. Questa modalità può essere rilevante e contribuire a incrementare il danno epatico, ad esempio, nelle epatiti acute da virus epatotropi, soprattutto da HBV.
- **Induzione di morte di cellule difensive nell'organismo ospite.** Alcuni virus sono capaci di infettare e indurre selettivamente morte cellulare in cellule coinvolte nella risposta immunitaria naturale e/o nell'immunità specifica. L'esempio paradigmatico è quello dell'HIV, che può infettare i linfociti CD4<sup>+</sup> e anche popolazioni di macrofagi. La distruzione di cellule a carattere difensivo espone l'organismo a infezioni secondarie.

### ■ 13.6.6 Meccanismi delle infezioni virali

Una volta che i virus sono penetrati all'interno dell'organismo, l'infezione può andare incontro a un numero limitato di alternative.

Nella maggioranza dei casi, le difese dell'organismo, sia quelle meccanico-chimiche che quelle relati-

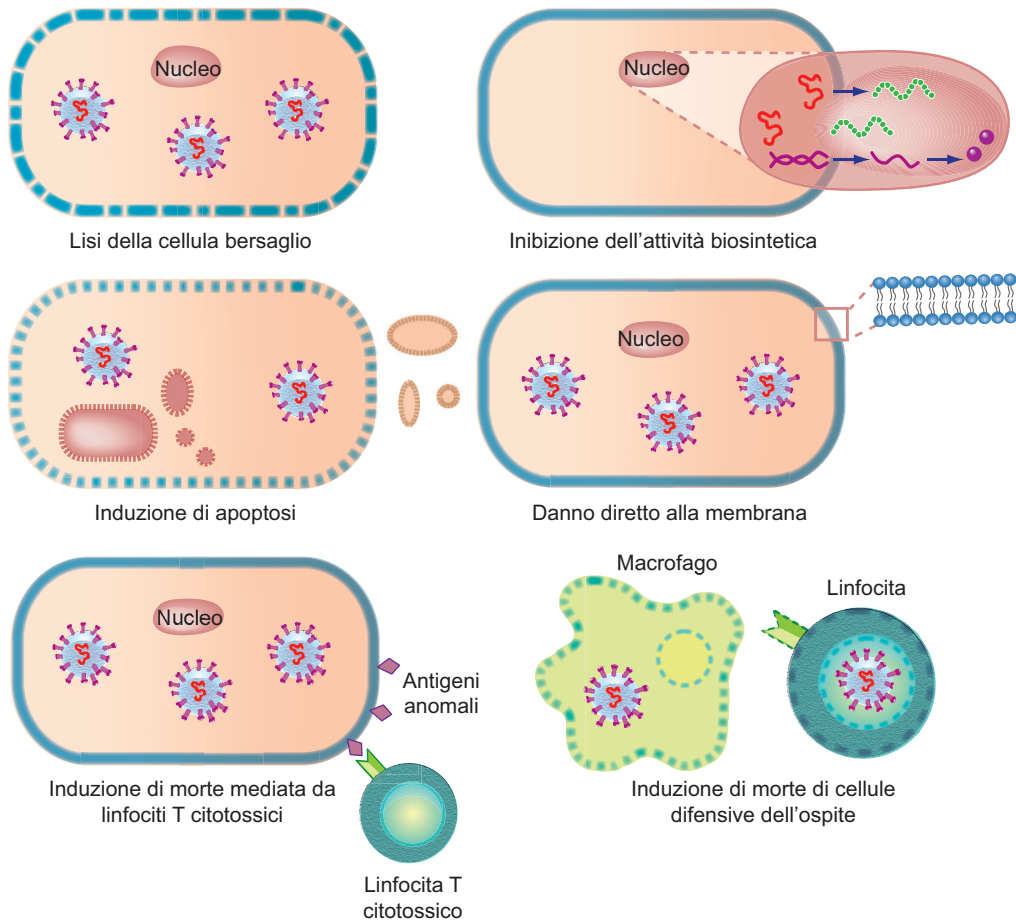


FIGURA 13.8 Meccanismi di danno cellulare e/o tissutale.

ve all'intervento di fattori e cellule legati all'immunità innata e a quella specifica, possono essere capaci di bloccare in modo efficiente l'infezione, portando a una completa eliminazione dei virus; questa situazione favorevole rappresenta la norma quando l'organismo umano è stato precedentemente immunizzato nei confronti di quel particolare agente virale.

Se invece l'azione delle difese è inefficiente, anche solo parzialmente, un numero variabile di virus può venire a contatto con cellule permissive nella sede di infezione o in aree limitrofe. L'adsorbimento della particella virale sulla superficie esterna della membrana plasmatica e l'interazione tra strutture proteiche virali e strutture recettoriali cellulari consentono, in questo caso, la penetrazione del virus all'interno delle cellule bersaglio. A questo segue la replicazione virale (focolaio primario di infezione), che può tipicamente dare luogo a una reazione infiammatoria che rimane, almeno inizialmente, localizzata in

tale sede, come l'infezione (**infezione localizzata**). Spesso l'infezione, in queste fasi iniziali, può passare inosservata, perché non determina segni o sintomi di rilevanza clinica. In altri casi, l'infezione, pur se localizzata nella specifica sede di entrata nell'organismo, può manifestarsi con segni e sintomi tipici della sede interessata, come nel caso dei comunissimi rinovirus, responsabili del raffreddore comune.

Al di là di quelle che possono essere le differenti modalità di evoluzione della specifica infezione virale (vedi sezione successiva), è chiaro che, se i virus non vengono eliminati efficientemente, la loro permanenza e numerose condizioni, legate sia a caratteristiche dei virus che allo stato dell'ospite (intuitivo quanto può accadere in individui immunosoppressi), possono far sì che si assista a fasi successive di replicazione virale e di rilascio di nuovi virus, con possibile diffusione dell'infezione per contiguità o in altre sedi poste a distanza dal focolaio primario, di solito

sfruttando la via ematica o quella linfatica (**infezioni disseminate**).

Quando i virus neoformati vengono rilasciati dalle cellule originariamente infettate, possono passare nei liquidi interstiziali, che vengono a loro volta drenati per via linfatica ai linfonodi, che possono rappresentare potenziali focolai secondari di replicazione virale. Inoltre, sempre tramite la via linfatica, i nuovi virus possono raggiungere il dotto toracico e, da qui, essere riversati nel circolo sanguigno, dando luogo alla **viremia primaria**. In realtà, in questo stadio, le infezioni sono ancora in stato subclinico (cioè nel cosiddetto periodo di incubazione). Di solito, i virus in circolo sono presenti in quantità relativamente modesta, ma tale da consentire la diffusione ad altre sedi, incluse cellule endoteliali dei piccoli vasi e ulteriori stazioni linfonodali; in queste sedi, è possibile che si verifichi una ulteriore replicazione virale, che può dare luogo a ondate successive di diffusione viremica (**viremia secondaria**). È in queste ondate viremiche che i virus possono raggiungere l'organo o il tessuto bersaglio dell'infezione virale, dando luogo alle caratteristiche manifestazioni di malattia.

### ■ 13.6.7 Evoluzione delle infezioni virali

In termini generali, la penetrazione dei virus all'interno dell'organismo umano attraverso una delle vie descritte e la prima fase di replicazione virale in cellule localizzate nelle sedi di entrata o in aree limitrofe rappresentano eventi comuni alla maggioranza delle condizioni note di infezione virale. L'evoluzione successiva delle infezioni virali, al di là delle considerazioni descritte nella sezione precedente, può variare in relazione alla maggiore o minore patogenicità e virulenza dei virus, all'efficienza delle risposte messe in atto dal sistema immunitario nonché alle particolari interazioni che si vengono a creare tra virus e ospite. A questo proposito, è opportuno ricordare che, per i virus, il termine **patogenicità** ha acquisito un significato di attributo di specie, in relazione alla gravità delle manifestazioni patologiche della malattia; questo significa che virus a elevata letalità (es. virus Ebola) o caratterizzati da effetti devastanti (es. virus poliomielitico) sono più patogeni di virus molto più comuni e dalle conseguenze limitate (es. virus influenzali, virus erpetici).

Il termine **virulenza**, che viene utilizzato per indicare la capacità di un virus di indurre infezioni sintomatiche, è invece solitamente riferito a ceppi virali differenti all'interno di una stessa specie di virus; la maggiore o

minore virulenza di un ceppo virale rispetto a un altro si basa su una o più delle seguenti caratteristiche:

- capacità di adsorbimento/interazione con specifiche cellule bersaglio;
- attività replicativa nelle cellule infettate;
- capacità di interferire con l'attività biosintetica delle cellule infettate, inibendola;
- capacità di determinare effetti citopatici;
- capacità di replicarsi all'interno di cellule macrofagiche.

Premesso che la maggior parte delle infezioni virali si presenta in forma asintomatica, le infezioni sintomatiche dovute all'azione di virus caratterizzati da significativa virulenza possono dare luogo a una serie di evoluzioni distinte.

- **Infezioni acute.** Sono le infezioni virali più comuni, caratterizzate spesso (non sempre) da periodi di incubazione relativamente brevi e da un'evoluzione altrettanto breve, che può determinare raramente la morte del soggetto o, più comunemente, essere seguita da guarigione. Queste infezioni sono a volte definite anche infezioni transitorie e provocano abitualmente un'efficiente risposta immunitaria, che può dare luogo a uno stato di immunizzazione permanente (valido per tutta la vita del soggetto) o di durata variabile. Esempi di infezioni di questo tipo sono quelle da virus influenzali, da virus delle malattie esantematiche dell'infanzia (es. virus del morbillo e della rosolia), da virus parotitico, da virus della poliomielite e da virus delle febbri emorragiche virali.
- **Infezioni subcliniche o inapparenti.** Si tratta di infezioni in cui la sintomatologia e le manifestazioni, pur presenti, sono di così modesta entità da passare spesso inosservate, tanto che esse vengono identificate casualmente *a posteriori* da analisi di laboratorio che mostrano, ad esempio, la presenza, in un campione di sangue di un individuo, di anticorpi diretti contro un particolare virus.
- **Infezioni croniche latenti.** Si tratta di infezioni provocate, in particolare, dagli herpesvirus a DNA, quali le due forme di *Herpes simplex* (tipi 1 e 2, anche indicati con gli acronimi HSV1 e HSV2), il citomegalovirus (CMV) e il virus varicella-zoster. Questi virus sono capaci di determinare un'infezione iniziale acuta, seguita da un'apparente guarigione clinica, che in realtà nasconde una condizione nella quale i microrganismi permangono nell'organismo, anche dopo la guarigione clinica, in uno

stato di latenza riproduttiva e possono andare incontro a una riattivazione occasionale o recidiva in presenza di opportune condizioni. Un esempio tipico è l'*Herpes simplex* labiale, che può dare luogo alla ricomparsa di manifestazioni tra loro identiche e nelle stesse sedi in occasione di esposizione a radiazioni ultraviolette o a temperature molto rigide.

- **Infezioni croniche persistenti.** Si tratta di infezioni nelle quali il sistema immunitario può non essere in grado di eliminare un particolare tipo di virus che, dopo aver determinato un'infezione acuta (qualche volta anche subclinica), può permanere nell'organismo annidato in cellule ove la replicazione persiste, determinando condizioni di viremia persistenti e, nel caso dei virus epatotropi HBV (a DNA) e HCV (a RNA), una forma di epatite cronica a evoluzione fibrosclerotica verso lo stadio di cirrosi epatica. La persistenza dell'infe-

zione virale è facilitata dall'alto tasso di mutazioni a carico del genoma di questi virus.

- **Infezioni da virus lenti.** Si tratta di infezioni in cui gli agenti eziologici sono tra loro molto eterogenei, ma hanno in comune tempi di incubazione (tempo che intercorre tra il momento del contagio e l'inizio della sintomatologia e delle manifestazioni cliniche) molto lunghi.
- **Infezioni da virus capaci di determinare trasformazione neoplastica.** A questa categoria appartengono virus che sono ritenuti coinvolti nella comparsa di particolari neoplasie umane, quali il virus di Epstein-Barr (associato a due neoplasie distinte, quali il linfoma di Burkitt e il carcinoma nasofaringeo) e i papillomavirus (HPV, alcuni associati a neoplasie cutanee quali papillomi, verruche e altre neoplasie benigne della cute, altri associati al carcinoma squamoso della cervice uterina).



Maurizio Parola

# Patologia Generale ed Elementi di Fisiopatologia

Accedi ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere ai **contenuti digitali**.  
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

