

4. Adattamento

I edizione




(vedi singoli sottocapitoli)


4. Adattamento.....	1	4.7. METAPLASIA	13
4.1. ADATTAMENTO E DANNO REVERSIBILE	3	4.7.1. Epiteli.....	13
4.1.1. Caratteristiche generali.....	3	4.7.2. Connettivi.....	15
4.1.2. Adattamento versus danno.....	4	4.7.3. Metaplasia atipica.....	15
4.1.3. Livelli di adattamento.....	4	4.8. DISPLASIA	16
4.2. IPERTROFIA	7	4.8.1. Associazione con infiammazione cronica.....	17
4.3. IPOTROFIA/ATROFIA	8	4.8.2. Gradi di displasia: lieve, media, grave.....	17
4.3.1. Classificazione delle ipotrofie-atrofie.....	8	4.9. ADATTAMENTO E MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE....	18
4.4. GLI ADATTAMENTI CON NEOFORMAZIONE DI TESSUTO	9	4.9.1. Adattamento nel sistema nervoso centrale.....	18
4.5. RIGENERAZIONE TISSUTALE E TESSUTO DI RIPARAZIONE	10	4.9.2. Maladattamento nel sistema nervoso centrale.....	19
4.6. IPERPLASIA	11	4.10. IPOPLASIA/APLASIA	20
4.6.1. Iperplasia patologica.....	11	4.11. ADATTAMENTO D'ORGANO	21
4.6.2. Meccanismo patogenetico dell'iperplasia patologica.....	12	4.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	22




4.1. Adattamento e danno reversibile

4.1.1. CARATTERISTICHE GENERALI


-  **Adattamento** significa raggiungere uno stato morfo-funzionale diverso da quello fisiologico basale
- consente di far fronte a mutate situazioni ambientali
 - richiede più risorse e comporta un calo di efficienza
 - può fornire a volte *performance* maggiori di quelle dello stato fisiologico basale anche se con una resa unitaria inferiore

-  **Danno** significa diminuzione delle risorse morfo-funzionali
- un danno è **reversibile** quando, cessata la *noxa*, si può tornare allo status morfo-funzionale quo ante
 - un danno è **irreversibile** quando anche cessata la *noxa* lo status morfo-funzionale rimane permanentemente compromesso
 - un danno è **stabile** quando non si evolve più
 - un danno è **progressivo** quando continua ad evolversi aggravandosi
 - un danno è **acuto** quando le risposte dell'organismo non si sono completate
un danno acuto può guarire spontaneamente
 - un danno è **cronico** quando le risposte dell'organismo si sono tutte attivate e non non si ha risoluzione
un danno cronico non può guarire spontaneamente
 - la **gravità** di un danno non dipende dallo stato di acuzie o di cronicità

4.1.2. ADATTAMENTO VERSUS DANNO

-  Dipendentemente dalla gravità della *noxa* patogena le cellule possono adattarsi oppure subire un danno reversibile o irreversibile:
- se si restringe il lume dell'arteria femorale, l'ipossia tissutale che ne consegue provoca una riduzione nelle dimensioni delle cellule muscolari striate della gamba (atrofia)
 - la riduzione della massa cellulare è la conseguenza del raggiungimento di un nuovo equilibrio fra il fabbisogno metabolico delle cellule e la quantità di ossigeno disponibile
 - l'ipossia è in grado d'indurre danni più o meno gravi a carico della cellula o potrebbe essere anche causa della sua morte

4.1.3. LIVELLI DI ADATTAMENTO

-  L'adattamento esiste a livello:
- molecolare/sub-cellulare
 - cellulare
 - tissutale
 - di organo

Adattamento molecolare, sub-cellulare, cellulare

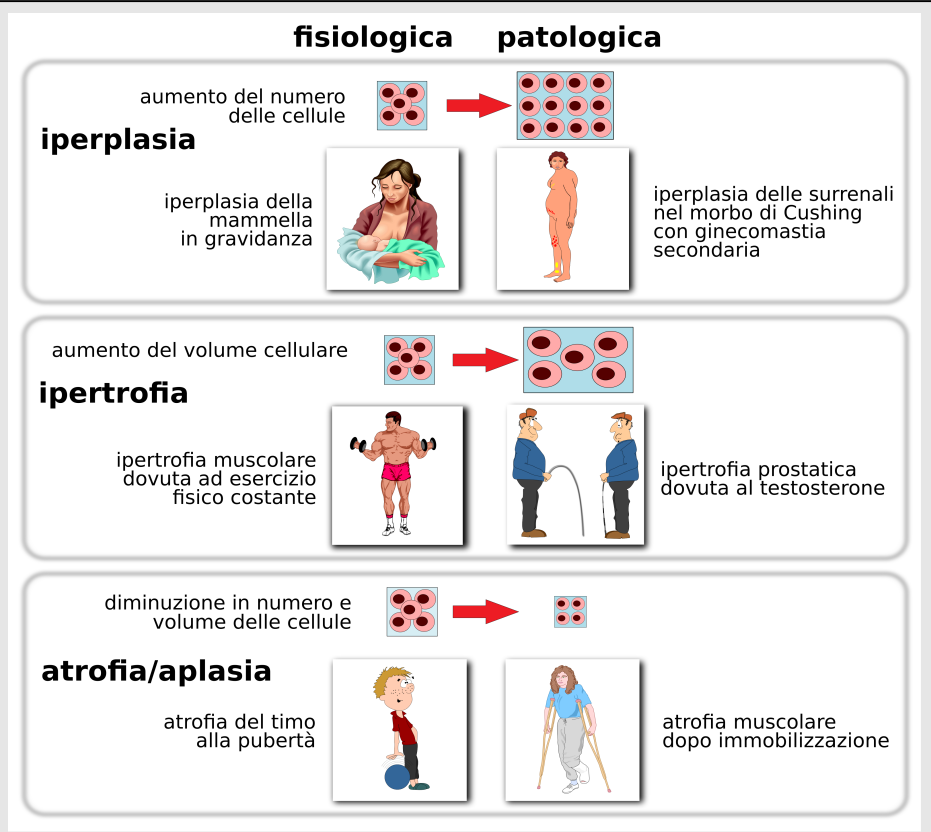
- ☞ Lo stato normale di una cellula fluttua entro un ambito di struttura e funzione mutevoli e riflette il modificarsi delle esigenze
- ☞ Gli organuli cellulari divenuti progressivamente senescenti vengono sostituiti da altri, le proteine enzimatiche e strutturali e gli acidi nucleici citoplasmatici vengono degradati e sostituiti
Il DNA, non potendo essere degradato e sostituito, viene continuamente controllato per la presenza di difetti e gli errori riscontrati vengono riparati
- ☞ Quando stimoli capaci di produrre danno o *stress* interessano la cellula, essa tende ad adattarsi, acquisendo un diverso *habitus* che le permetta di sopravvivere nell'ambiente modificato
Viene così raggiunto un nuovo, diverso equilibrio, meno conveniente ma che consente la sopravvivenza
- ☞ La cellula quindi è una struttura in continuo ricambio, che le consente di modificare, se il caso, le proprie strutture, adattandole alle mutate condizioni

Adattamento di tessuto




- ☞ I principali tipi di adattamento di tessuto sono:
 - ipertrofia
 - ipotrofia/atrofia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)
 - iperplasia
 - ipoplasia/aplasia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)

Figura 4.1. Iperplasia, ipertrofia, atrofia, aplasia. Ginecomastia: ipertrofia mammaria nel maschio. Adattato da Lakhani (1998)

- **Iperplasia:** aumento del volume di un organo per aumento del numero delle cellule
- **Ipertrofia:** aumento del volume di un organo per aumento delle dimensioni delle cellule che lo compongono
- **Ipoplasia-ipotrofia:** rispettivamente diminuzione di volume di un organo per diminuzione del numero delle cellule che lo compongono e per diminuzione del loro volume. Spesso ipoplasia ed atrofia sono presenti contemporaneamente, in particolare nei casi più gravi dove si può giungere ad atrofia/aplasia: assenza di cellule




4.2. Ipertrofia


-  La crescita delle dimensioni cellulari è dovuta all'incremento della sintesi di componenti ultrastrutturali
- Una ipertrofia adattativa implica la sintesi di enzimi, mitocondri, reticolo endoplasmatico e miofilamenti, si raggiunge così un nuovo equilibrio che consente un sufficiente livello di attività metabolica per unità di volume cellulare
- Come conseguenza si avrà una crescita dell'intero organo o tessuto di cui quelle cellule fanno parte
-  Cellule muscolari striate
- un aumento del carico di lavoro induce una marcata ipertrofia delle cellule muscolari scheletriche come visibilmente evidenziato dalle grandi dimensioni dei bicipiti di addetti a lavori manuali pesanti o dai muscoli delle gambe di atleti
 - un'elevata pressione sanguigna (ipertensione) induce un'ipertrofia delle cellule muscolari cardiache che devono lavorare con un post-carico aumentato
-  L'ipertrofia può essere osservata in molti tipi cellulari
- es.: l'epatocita o la cellula epiteliale del tubulo renale, qualora venga in qualche modo chiamata ad incrementare la propria attività metabolica

4.3. Ipotrofia/atrofia

4.3.1. CLASSIFICAZIONE DELLE IPOTROFIE-ATROFIE

-  ● **Atrofia da disuso**
- l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti a lungo immobilizzati da una ingessatura
 - atrofia neurogena: l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti paralizzati a causa di una interruzione nell'innervazione motoria
- **Atrofia vascolare**
- una riduzione nella vascolarizzazione, anche se non sufficiente a provocare la morte delle cellule, può essere causa di una progressiva atrofia
 - il cervello va incontro negli anni ad atrofia (come del resto molti studenti sospettano nei loro professori) a causa della progressiva aterosclerosi (con progressiva riduzione dell'afflusso ematico) e delle degenerazioni senili
- **Atrofia endocrina**
- l'atrofia delle ovaie, dei testicoli e degli organi sessuali secondari, che si instaura con la progressiva senescenza dell'organismo, è dovuta alla perdita di stimolazione ormonale

4.4. Gli adattamenti con neoformazione di tessuto


 Le neoformazioni tissutali si distinguono in due gruppi:

● *con controllo replicativo mantenuto:*


- di tipo riparativo reattivo
- iperplasie

● *con perdita del controllo replicativo*


- neoplasie

 La neoformazione tissutale non neoplastica può avvenire in diversi contesti:

- rigenerazione
- tessuto di riparazione
- iperplasia
- metaplasia
- displasia lieve (quella grave è caratteristica delle neoplasie maligne ed è irreversibile)


 Si tratta di proliferazioni tutte controllate e reversibili quando lo stimolo che le determina viene a mancare

4.5. Rigenerazione tissutale e tessuto di riparazione

 Il tessuto di riparazione rappresenta una neoformazione: quando cioè si sostituisce ad un tessuto nobile non in grado di ricostituirsi

Il tessuto di riparazione va costituire un ponte tra due lembi di tessuto separati da una ferita, per mantenere la continuità anatomica, necessaria per mantener l'integrità della struttura generale del corpo

Il tessuto di riparazione può essere associato alla reazione infiammatoria e serve per circoscrivere e delimitare zone di infiammazione cronica: ascessi, granulomi, etc.

 La rigenerazione dei tessuti dipende dalla presenza di un compartimento germinativo funzionante. Es.:

- la rigenerazione del fegato dopo epatectomia
- la rigenerazione della cute

La rigenerazione dei tessuti è impossibile in quegli organi in cui i compartimenti germinativi dei tessuti li compongono non sono attivabili. Es.:

- il cervello che ha un residuo di compartimento germinativo nello strato sub-ependimale quiescente

La rigenerazione tissutale porta alla rigenerazione della massa cellulare, ma la struttura anatomica potrebbe differire da quella originaria. Es.:

- lobature assenti nel fegato rigenerato
- assenza di annessi nella cute

4.6. Iperplasia

4.6.1. IPERPLASIA PATOLOGICA



● *L'iperplasia dell'endometrio è di solito conseguenza di una eccessiva stimolazione estrogenica:*

- disfunzione ovarica con squilibrio fra sintesi di estrogeni e di progesterone
- neoplasia ovarica che elabori estrogeni
- uso cronico di farmaci estrogenici (diethylstilbestrol)

● *L'iperplasia tiroidea è tipica dell'ipertiroidismo primario, indicato anche come malattia di Graves*

- compaiono anticorpi che si legano ai recettori per l'ormone tireotropo (TSH) sulle cellule degli follicoli tiroidei, simulando l'azione trofica stimolatrice del TSH. Il processo proliferativo causa un aumento del volume della tiroide ed una eccessiva liberazione di ormone tiroideo

● *L'iperplasia epidermica si reperta nelle irritazioni croniche o nelle abrasioni cutanee e sfocia nella formazione di una callosità*



Queste forme di iperplasia patologica sono proliferazioni controllate, che cessano quando scompare lo stimolo che le ha determinate: un tessuto iperplastico non ha perduto la capacità di rispondere al controllo della crescita



L'iperplasia costituisce comunque un terreno fertile su cui può svilupparsi una neoplasia

- es.: si calcola che sino al 20% dei pazienti con spiccata iperplasia endometriale (iperplasia adenomatosa) sviluppino più tardi il carcinoma endometriale

4.6.2. MECCANISMO PATOGENETICO DELL'IPERPLASIA PATOLOGICA



Anche l'aumento numerico patologico di cellule in un organo o tessuto deve interessare uno o più dei seguenti tre processi:

- un aumento in numero delle cellule in via di replicazione
- un ritmo mitotico accelerato, senza aumento del compartimento germinativo
- un incremento di sopravvivenza delle cellule interessate (riduzione dell'apoptosi)

Ormoni



Gli ormoni sono una delle principali cause di iperplasia patologica

Es.: gli ormoni steroidei:




- le cellule bersaglio di ormoni steroidei, quali quelle della mammella e dell'endometrio, possiedono specifici recettori citoplasmatici per gli steroidi; una volta legato ai recettori, il complesso steroide-recettore viene trasferito nel nucleo, dove esso promuove la trascrizione di specifici gruppi di geni
- tali eventi possono indurre cellule che si trovino nella fase di riposo, ad entrare nel ciclo cellulare replicativo, aumentando così la quantità media di cellule in divisione

4.7. Metaplasia

Definizione

La metaplasia è una forma di accrescimento cellulare patologico controllato caratterizzato da una sostituzione adattativa di un tipo di cellula adulta ben differenziata, da parte di un altro tipo di cellula adulta

4.7.1. EPITELI

-  La metaplasia rappresenta una risposta adattativa/protettiva
 - In condizioni di irritazione cronica, il delicato epitelio bronchiale e bronchiolare cilindrico pseudo-stratificato ciliato può venire sostituito dal più robusto epitelio squamoso pluri-stratificato
 - non sono le cellule pseudo-stratificate cilindriche a convertirsi in cellule squamose, ma sono le cellule germinative a differenziarsi in modo differente in un microambiente alterato
-  Nelle mucose quella squamosa è la metaplasia più comune
 - la metaplasia squamosa si ritrova nella colecisti, nella trachea, nei bronchi e bronchioli, nelle ghiandole endocervicali e nei dotti escretori di qualunque ghiandola in presenza di infiammazione o irritazione cronica
-  La variazione di differenziamento si associa a perdita di funzioni specifiche;
 - es.: nelle vie respiratorie si ha una perdita delle funzioni protettive delle cilia e del muco sulla superficie dell'epitelio cilindrico

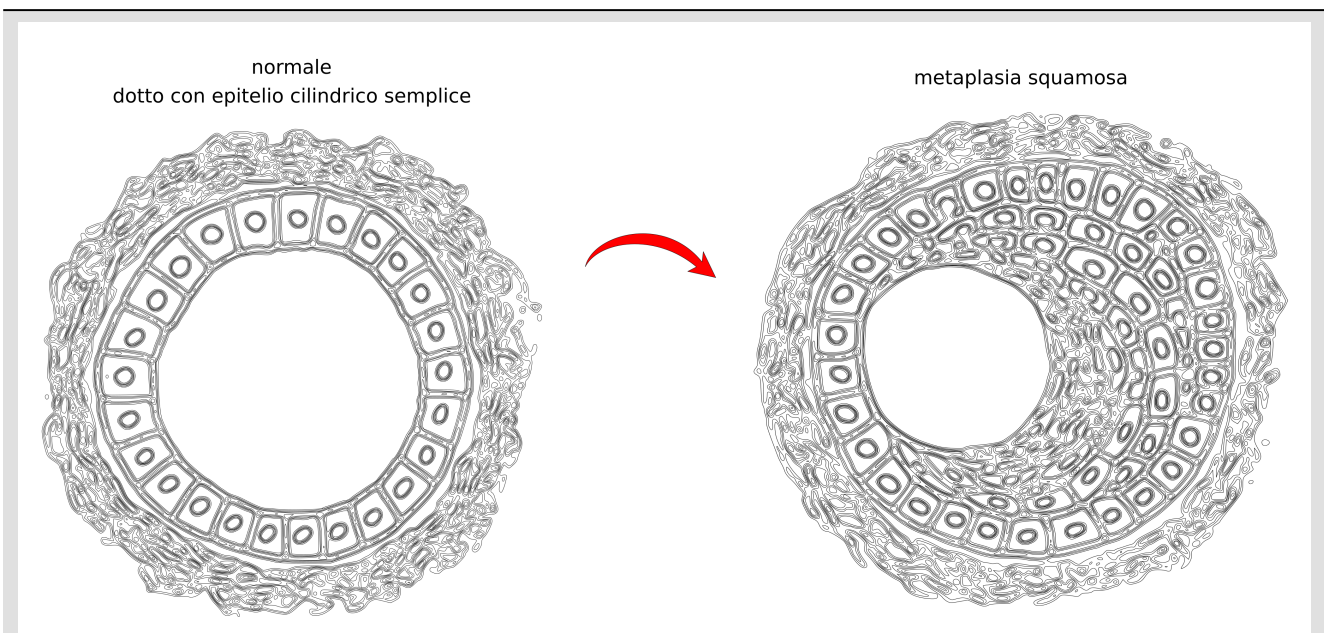


Figura 4.2. Metaplasia squamosa della mucosa dell'endocervice. Adattato da: ocw.tufts.edu

4.7.2. CONNETTIVI



La metaplasia di tessuti connettivali può reperirsi dopo una lesione di tessuti molli

- una cicatrice viene talora seguita da metaplasia di fibroblasti verso osteoblasti e può quindi venire a formarsi dell'osso nella sede di una precedente lesione

4.7.3. METAPLASIA ATIPICA



Spesso la trasformazione metaplasica è del tutto ben ordinata:

- es.: si riproduce fedelmente l'architettura di un epitelio in tutto simile ad un normale epitelio squamoso pluri-stratificato

In presenza di una irritazione cronica o di una flogosi persistenti, il tessuto metaplasico può presentare segni di disorganizzazione:

- es.: le cellule variano per forma e dimensione, non conservano l'orientamento e possono mostrare modeste variazioni del volume e dello stato di condensazione della cromatina nucleare

Queste alterazioni vengono indicate come **metaplasia atipica** e costituiscono un anello di transizione fra i caratteri ordinati dalla metaplasia e quelli disordinati della displasia

- la metaplasia squamosa atipica dell'epitelio bronchiale nei fumatori di sigarette è un frequente precursore di carcinomi

4.8. Displasia

Definizione di displasia

La displasia è una proliferazione cellulare caratterizzata da eterogeneità cellulare ed aumentato numero di mitosi anche ectopiche. La displasia lieve è reversibile; la displasia grave è tipica delle neoplasie maligne ed è irreversibile

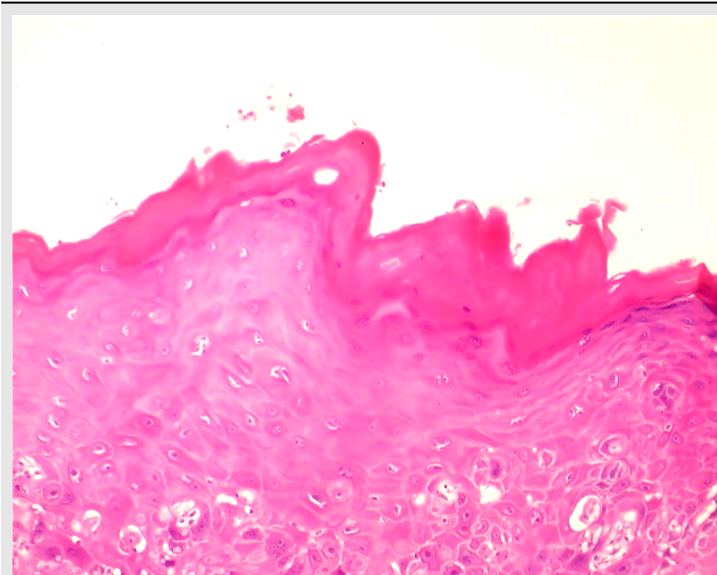



Figura 4.3. Displasia: epitelio squamoso. Adattato da mor.aichi-gakuin.ac.jp.

- nell'epitelio pavimentoso pluri-stratificato displasico le mitosi non si limitano agli strati basali, ma compaiono a tutti i livelli
- si nota una spiccata anarchia architettonica. La normale progressivo differenziamento delle cellule dello strato basale verso le squame appiattite di superficie può scomparire ed essere sostituita da una disordinata dispersione di cellule dall'aspetto simil-basale nell'intero spessore dell'epitelio


Tra le proliferazioni non neoplastiche (cioè sotto controllo proliferativo) la displasia

- è la più disordinata
- ha un'alta probabilità di trasformazione maligna
- è caratteristica degli epitelii
- può essere associata a insulti cronici

4.8.1. ASSOCIAZIONE CON INFIAMMAZIONE CRONICA


-  La displasia appare caratteristicamente associata a irritazione od infiammazione cronica
- Si ha caratteristicamente a livello della cervice uterina, delle vie respiratorie, della cavità orale e della colecisti
- una cervicite cronica precede di solito la displasia cervicale
 - la displasia delle vie respiratorie si trova nelle bronchiti croniche o nelle bronchiectasie, soprattutto presente nelle vie aeree dei fumatori abituali di sigaretta
 - nella colecisti le deviazioni displasiche sono spesso precedute da colelitiasi e colecistiti


4.8.2. GRADI DI DISPLASIA: LIEVE, MEDIA, GRAVE

-  La **displasia lieve e media** è una proliferazione cellulare reversibile controllata
- Quando viene rimossa la spina irritativa sottostante le alterazioni displasiche regrediscono sino alla norma
- La displasia grave è un'alterazione cellulare clinicamente importante perché è associata alla **trasformazione maligna**
- L'estremo grado di displasie, l'**anaplasia**, è caratteristica esclusiva delle neoplasie maligne


4.9. Adattamento e maladattamento nel sistema nervoso centrale

4.9.1. ADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

-  Il cervello ha una capacità di adattamento che dura tutta la vita, anche se i suoi neuroni non possono per lo più andare incontro a proliferazione e se le connessioni a distanza, se perdute, non si riformano:
- singoli neuroni e singoli circuiti neuronali possono mutare il loro compito ed il loro modo di rispondere ad uno stimolo
- I meccanismi che sottostanno a questi fenomeni sono complessi e richiedono da millisecondi a mesi per essere attuati
- Includono modificazioni ne:
- forza sinaptica
 - gemmazione e crescita di nuove connessioni nervose
 - introduzione di nuovi neuroni in determinati circuiti

-  La plasticità del cervello offre dei vantaggi evolutivi significativi. Nuove capacità si associano a riorganizzazione di intere aree cerebrali. Es.:
- la rappresentazione corticale della mano del pianista
 - l'aumento di volume dell'ippocampo in persone che sono divenute guidatori di taxi in una grande città
- La plasticità del sistema nervoso centrale ha anche un ruolo significativo nel recupero funzionale che segue ad un infarto od altro danno cerebrale
- aree sane acquisiscono nuove capacità per far fronte, almeno parzialmente, alla mancata funzione delle aree danneggiate

4.9.2. MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE


 La plasticità del cervello a volte assume aspetti patologici


Un nuovo *pattern* di attivazione neuronale può condurre a un adattamento che non solo manca di effetti positivi ma che induce ulteriori danni

Tabella 4.1: Malattie associate a neuroplasticità maladattativa. Adattato da Lozano (2011)

Sindrome	Esempi
distonia	crampo dello scrittore, distonia del musicista, distonia post-ictus
discinesia indotta da farmaci	deficit che richiedono trattamenti di lunga durata con levodopa nel morbo di Parkinson
deficit motorio progressivo	peggioramento della debolezza dopo ictus di area motoria ("disuso imparato")
epilessia	" <i>kindling</i> " (attività convulsiva ripetitiva in un'area del cervello ne induce una simile spontanea in un'altra area correlata)
dipendenza	dipendenza dalla cocaina
dolore ed alterazioni sensitive associate a deafferentazione	dolore nell'arto fantasma, tinnito
malattie psichiatriche	ansietà, disordini bipolari, schizofrenia, disordini di deficit di attenzione associato a iperattività

4.10. Ipoplasia/aplasia

 L'aplasia è compatibile con la sopravvivenza dell'organismo solo quando essa interessa strutture di non vitale importanza

 La presenza di organi a dimensioni ridotte non implica necessariamente l'esistenza di atrofia
Anche l'**ipogenesia** (incapacità di completo sviluppo) comporta la formazione di un organo abnormemente piccolo

L'**agenesia** (totale incapacità della struttura a svilupparsi) porta alla quasi totale assenza dell'organo

Ipogenesia e agenesia non sono adattamenti tissutali, ma difetti di sviluppo

4.11. Adattamento d'organo

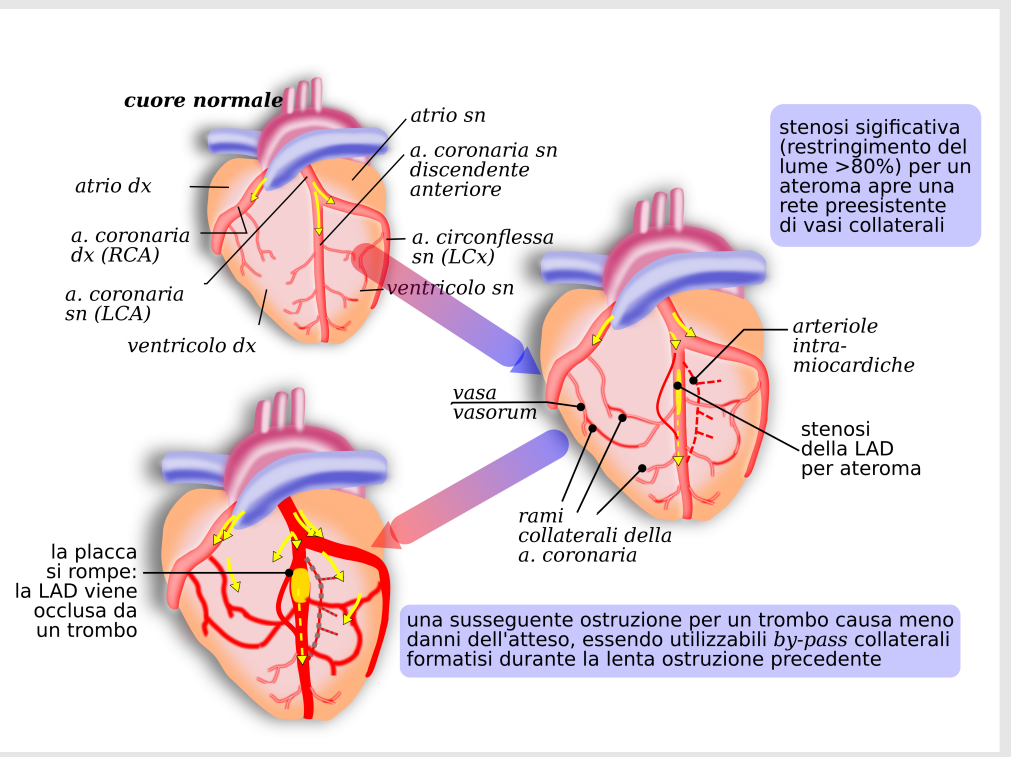
Figura 4.4. Sviluppo di una circolazione collaterale nel cuore

LAD: left arterial descending (discendente anteriore, ramo principale della coronaria sinistra)

Adattato da Lakhani (2003)

- In molti pazienti con arteriosclerosi di una arteria coronaria, il restringimento del lume avviene con gradualità sufficiente perché il cuore si adatti, aprendo percorsi circolatori alternativi

- Il danno quindi provocato da una improvvisa occlusione del segmento by-passato è spesso assai minore dell'atteso



4.12. Principali fonti utilizzate

- Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283
- Jessup, M., Brozena, S. (2003) *Heart failure*. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007-2018
- Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia
- Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson (1998) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. I ed. Arnold, London
- Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London
- Lozano, A.M. (2011) *Harnessing plasticity to reset dysfunctional neurones*. *N. Engl. J. Med.* 364, 1366-1367
- Rubin, R., Farber, J.L. (1999) *Pathology*. III ed. Lippincott-Raven, Philadelphia

Siti web

mor.aichi-gakuin.ac.jp

ocw.tufts.edu

teaching.path.cam.ac.uk

visitato il 8/12/2008

visitato il 29/4/2010

visitato il 27/08/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

accessibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

