

1. Generalia

I edizione



1. Generalia.....	1	1.2.6. Liquidi: distribuzione e movimenti.....	11
1.1. AMBITI DISCIPLINARI	3	1.2.7. Plasma e siero.....	12
1.1.1. Curva della distribuzione normale.....	4	1.2.8. Il contenuto del plasma.....	13
1.1.2. Il concetto di normalità e la medicina di genere.....	5	1.2.9. Le proteine plasmatiche.....	13
1.2. OMEOSTASI	6	1.2.10. Elettroliti.....	14
1.2.1. Distribuzione ed omeostasi.....	6	1.2.11. Come circola la parte liquida?.....	15
1.2.2. Dinamica delle concentrazioni.....	7	1.3. RISERVA FUNZIONALE, INSUFFICIENZA, COMPENSO, SCOMPENSO	16
1.2.3. Depositi.....	7	1.3.1. Emorragie: riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso.....	17
1.2.4. Destino delle proteine intra-citoplasmatiche.....	8	1.4. TESTI GENERALI DI RIFERIMENTO.....	18
1.2.5. Formazione e destino delle proteine extra-citoplasmatiche.....	9	1.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	19



1.1. Ambiti disciplinari



Definizione di patologia

Il termine patologia viene dal greco: **πάθος** e **λόγος** e significa conoscenza/studio della sofferenza/malattia

La patologia si può suddividere in:

- eziologia
- patogenesi
- modificazioni morfologiche
- alterazioni funzionali
- significato clinico

☞ La patologia generale studia le cause e i meccanismi delle malattie:

- la parte che studia le cause è detta **eziologia**
- la parte che studia i meccanismi è detta **patogenesi**

☞ La fisiopatologia generale studia a livello integrato di organismo gli adattamenti a condizioni di stress o di danno

1.1.1. CURVA DELLA DISTRIBUZIONE NORMALE

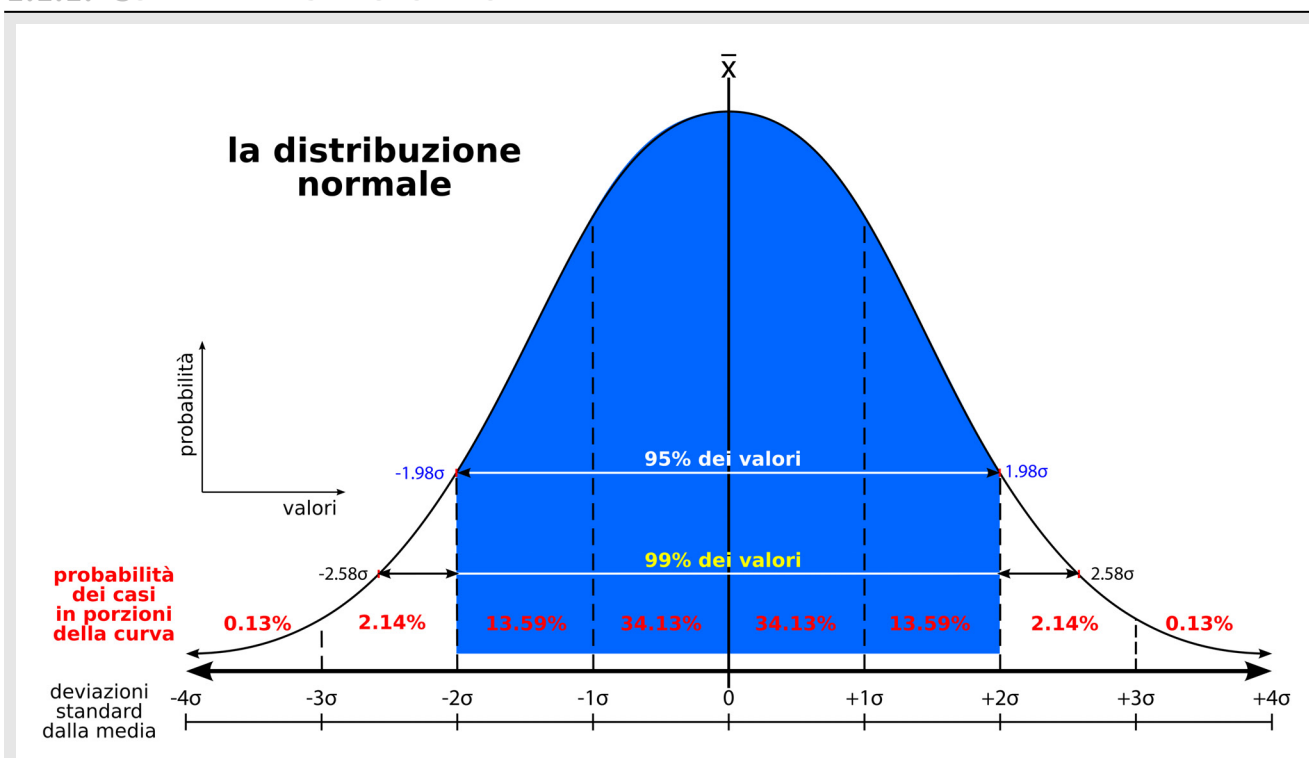


Figura 1.1. Curva della distribuzione normale. In blu i valori normali (95%)

1.1.2. IL CONCETTO DI NORMALITÀ E LA MEDICINA DI GENERE

☞ Tutti i valori riscontrati con una analisi clinica o chimico-clinica devono essere paragonati a valori di riferimento considerati normali

Il concetto di normalità in medicina è ancora ancorato troppo spesso a generalizzazioni che indicano nel soggetto normale di riferimento il maschio di 20-25 anni, anglosassone

La moderna medicina di genere indica invece una serie diversa di soggetti normali oltre a quelli ovvii dovuti agli estremi delle età:

- maschio
- femmina prepubere
- femmina fertile
- femmina in gravidanza
- femmina in allattamento
- femmina in menopausa

☞ Benché scientificamente **esista una sola razza umana**, sottogruppi geneticamente affini possono avere caratteristiche a volte significativamente diverse: la normalità dovrebbe quindi anche essere correlata all'appartenenza etnica

1.2. Omeostasi

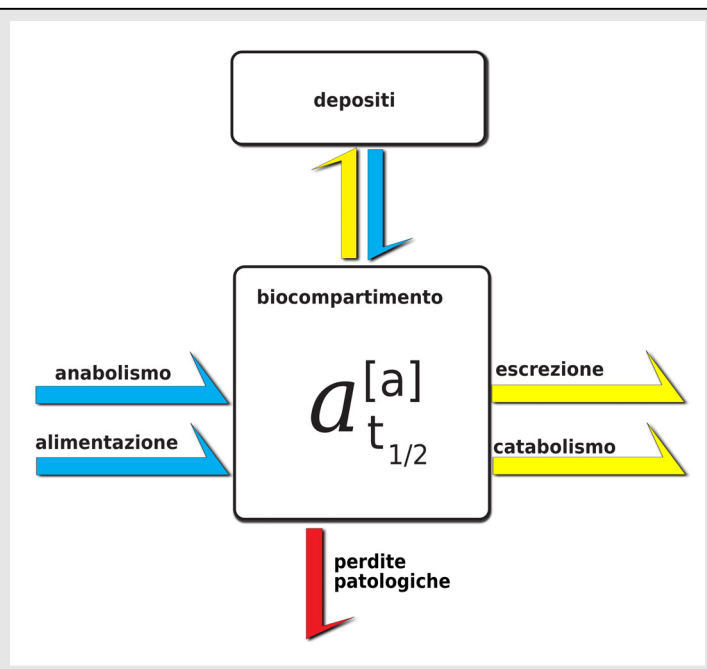
1.2.1. DISTRIBUZIONE ED OMEOSTASI

Figura 1.2. Distribuzione ed omeostasi

Schema generale in cui per a si intende qualunque sostanza, per $[a]$ la sua concentrazione nel biocompartimento in esame, per $t_{1/2}$ la sua emivita, cioè il tempo necessario perché il 50% delle molecole presenti in un certo istante escano dal compartimento

☞ Escrezione e metabolismo possono o no essere regolati, mentre le perdite per definizione non sono controllabili

☞ Gli scambi non avvengono solo con l'esterno, ma anche con altri compartimenti, tra cui particolarmente significativi sono i depositi che fungono da "tampone", contribuendo a mantenere il livello di concentrazione ottimale



1.2.2. DINAMICA DELLE CONCENTRAZIONI

- ☞ Considerando una sostanza **a** qualunque si deve sempre considerare da quale biocompartimento proviene:
- es.: nel plasma ci devono essere anticorpi mentre nel liquido cefalo-rachidiano questi devono essere totalmente assenti

Si deve misurare la sua concentrazione e la velocità del suo ricambio ($t_{1/2}$), nonché le variazioni cicliche della sua concentrazione

- es.: ormoni femminili

La concentrazione istantanea a prescindere da un contesto temporale raramente è significativa

La stessa concentrazione si può raggiungere con un ricambio lento o veloce:

- es.: una anemia con ricambio dei globuli rossi lento o normale sarà da diminuita produzione midollare, mentre un'anemia con accelerato ricambio dei globuli rossi sarà da aumentata perdita o distruzione degli stessi. Va da sé che il significato clinico e l'approccio terapeutico sono completamente diversi nei due casi sopra elencati, anche in presenza della stessa concentrazione di emoglobina

1.2.3. DEPOSITI

- ☞ La concentrazione di determinate sostanze viene mantenuta costante utilizzando dei depositi che funzionano da "tampone"

- es.: il glucosio viene assorbito in modo assai discontinuo con la dieta, mentre la sua concentrazione ematica deve rimanere il più possibile costante e non scendere mai al di sotto di determinati livelli. Questo si ottiene con la rimozione del glucosio assorbito dall'intestino da parte del fegato che viene raggiunto attraverso il circolo portale prima che il glucosio possa raggiungere direttamente il circolo generale; il fegato poi provvede ad immagazzinare sotto forma di deposito (glicogeno) il glucosio in eccesso e a rilasciarlo quando la concentrazione ematica dello stesso scende

1.2.4. DESTINO DELLE PROTEINE INTRA-CITOPLASMATICHE

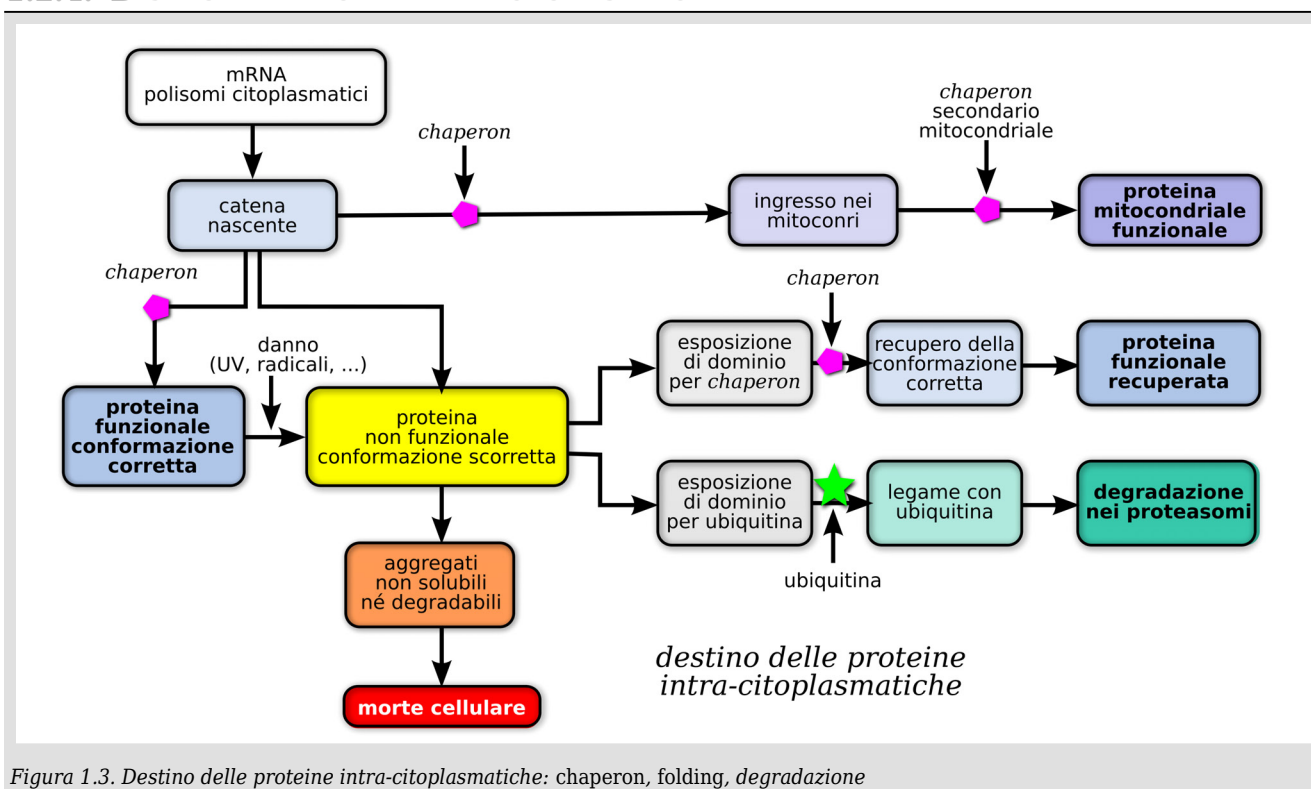


Figura 1.3. Destino delle proteine intra-citoplasmatiche: chaperon, folding, degradazione

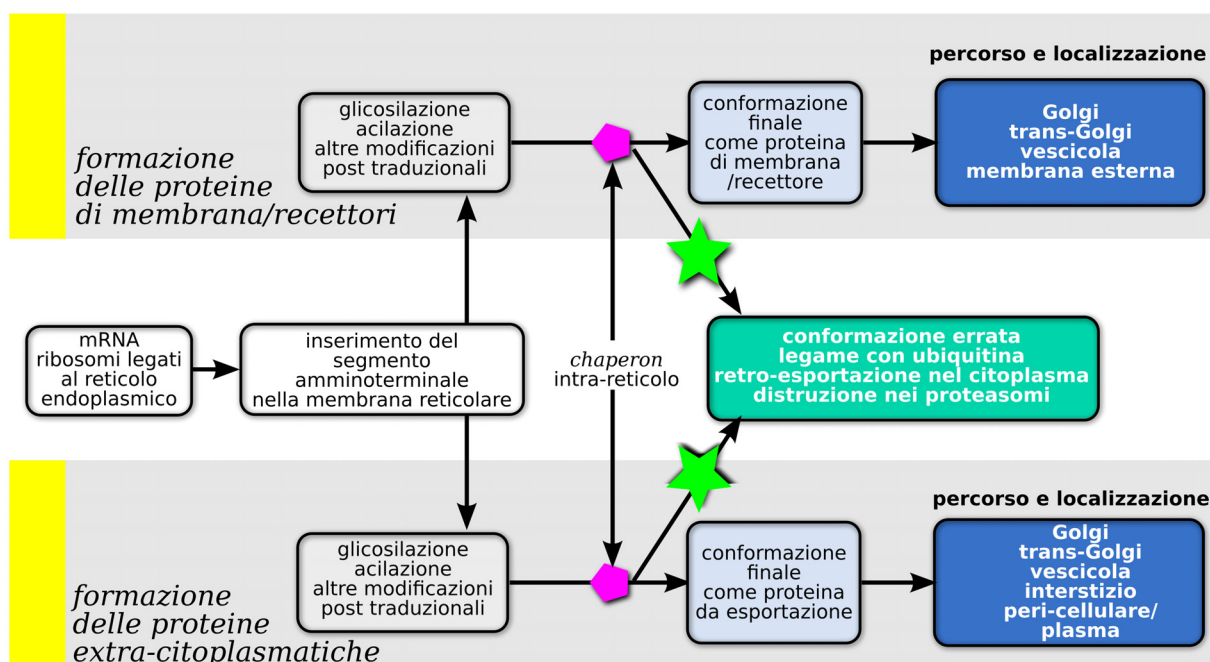
1.2.5. FORMAZIONE E DESTINO DELLE PROTEINE EXTRA-CITOPLASMATICHE

Figura 1.4. Formazione delle proteine extra-citoplasmatiche. Chaperon: pentagono; ubiquitina: stella

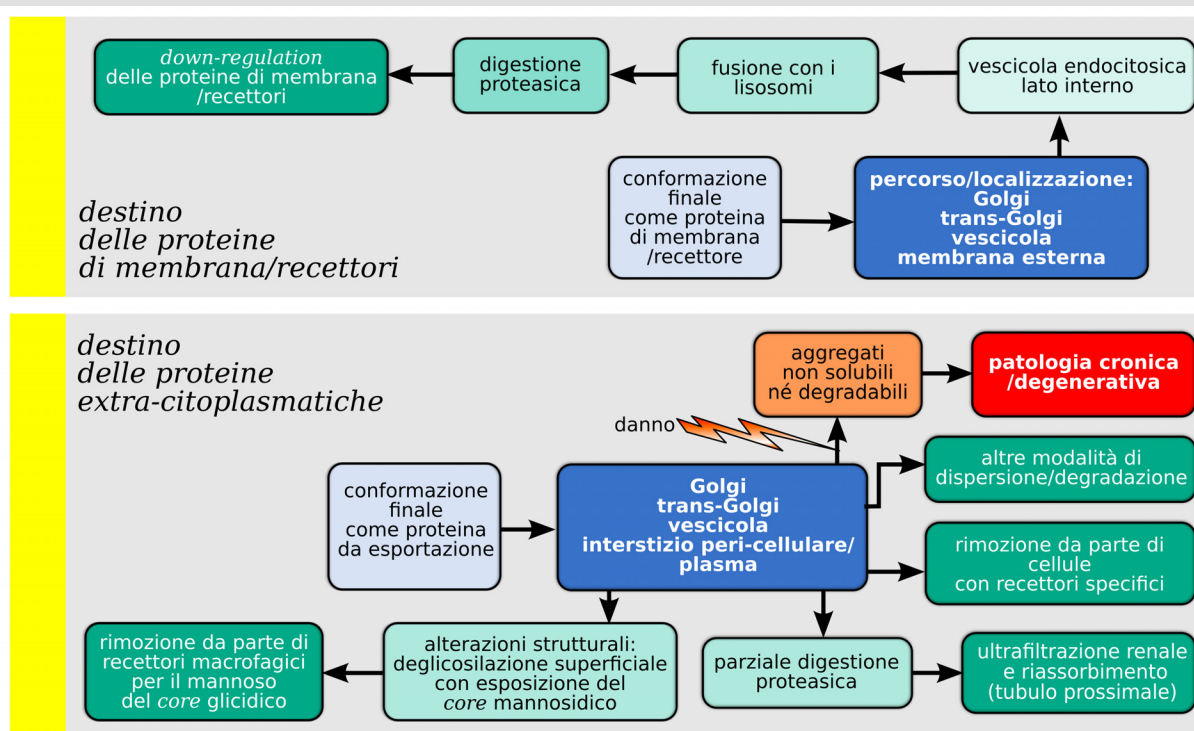


Figura 1.5. Destino delle proteine extra-citoplasmatiche

1.2.6. LQUIDI: DISTRIBUZIONE E MOVIMENTI

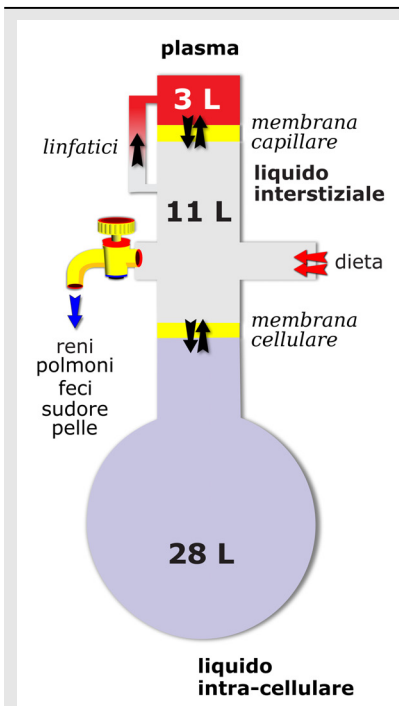


Figura 1.7. Compartimenti liquidi

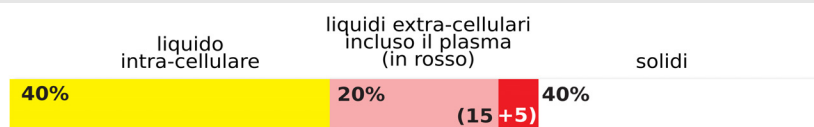


Figura 1.6. Liquidi e solidi

Movimenti dei liquidi

- il liquido intra-cellulare comunica con l'esterno attraverso il liquido interstiziale da cui è separato dalla membrana cellulare
- ciò che entra ed esce dal nostro corpo passa attraverso il liquido interstiziale, che è in comunicazione con il plasma
- il plasma e, di conseguenza, il liquido interstiziale, vengono tenuti in continuo ricircolo dalla pompa cardiaca: gli spazi inter-cellulari sono percorsi da una corrente di fluido

Movimenti cellulari:

- le cellule di tutti i tessuti (con l'eccezione di quelle di derivazione ematica) sono ancorate alla matrice interstiziale e non si muovono
- le cellule che non sono in grado di ancorarsi (di derivazione ematica, tumorali) vengono trascinate dal fluido interstiziale
- a parte gli spermatozoi, le cellule umane non sono dotate di sistemi di movimento autonomo su distanze superiori al millimetro: tutto il movimento cellulare è dovuto alla circolazione dei fluidi

1.2.7. PLASMA E SIERO



Il plasma è un sistema estremamente dinamico anche dal punto di vista biochimico

Nel plasma sono presenti sistemi enzimatici a cascata che si attivano e si amplificano, mentre nel contempo attivano i propri inibitori

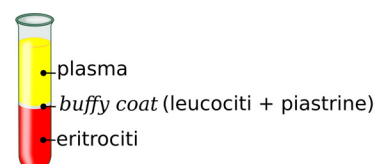
Le cascate enzimatiche *in vivo* sono attive in condizioni basali, anche se a bassa velocità. Questo fa sì che molti fattori plasmatici abbiano una vita media relativamente breve, in alcuni casi solo di ore

Al bisogno l'equilibrio basale può essere rapidamente e sostanzialmente modificato variando la velocità delle reazioni implicate



Il plasma può essere considerato alla stregua di un "vivente" di difficile conservazione, mentre il siero è "morto", stabile, avendo portato a compimento tutti i processi disponibili, e quindi di più facile conservazione

- il siero non esiste *in vivo*
- la sua composizione è diversa dal plasma: manca di fattori ed è ricco in prodotti secondari dell'attivazione delle proteasi
- molti fattori esistono solo nel plasma



composizione del plasma

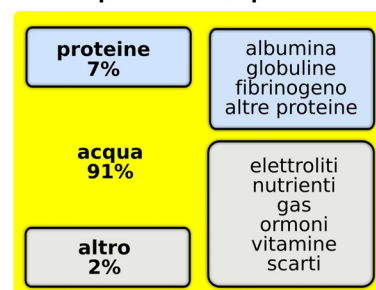


Figura 1.8. Plasma: composizione essenziale

Definizioni di plasma e siero

Il plasma è la parte liquida del sangue

Il siero è il liquido che resta dopo la coagulazione del sangue

1.2.8. IL CONTENUTO DEL PLASMA

 Il solvente del plasma è l'acqua

Nell'acqua, oltre a numerosissime molecole di natura e funzioni disparate, sono disciolti:

- ioni che determinano il pH e la forza osmotica
- una grande varietà di proteine: in transito tra un sistema cellulare ed un altro o che svolgono la loro funzione nel plasma stesso

1.2.9. LE PROTEINE PLASMATICHE

 Le proteine caratteristicamente plasmatiche sono prodotte essenzialmente dal fegato, con una sola eccezione quantitativamente significativa: gli anticorpi prodotti dalle plasmacellule

La vita media delle proteine plasmatiche è molto variabile: da poche ore (es.: alcuni fattori della coagulazione) ad alcuni mesi (es.: alcuni tipi di anticorpo)

La permanenza delle proteine nel plasma dipende anche dalla loro dimensione:

- più piccole dell'albumina escono dai filtri capillari diffondendosi nel volume extra-cellulare
- più grandi dell'albumina tendono a rimanere all'interno del plasma in quanto non sono liberamente filtrabili attraverso il filtro capillare
- l'albumina (quantitativamente la proteina più rappresentata nel plasma) è diffusa sia nel plasma (50% del totale), sia nel fluido interstiziale (il restante 50%). Si rammenta che essendo il volume del fluido interstiziale 4 volte maggiore di quello plasmatico, la concentrazione di albumina è in esso proporzionalmente inferiore

Le proteine più piccole vengono ultrafiltrate dal glomerulo, riassorbite dal tubulo contorto prossimale ed ivi distrutte

1.2.10. ELETTROLITI

 Tutti gli elettroliti principali sono distribuiti asimmetricamente ai due lati delle membrane cellulari

I principali elettroliti del liquido extra-cellulare sono:

- sodio
- cloro
- bicarbonato

I più importanti elettroliti del liquido intra-cellulare sono:

- potassio
- magnesio
- calcio
- anioni inorganici
- proteine

 La distribuzione asimmetrica del sodio e del potassio ai due lati delle membrane cellulari viene mantenuta dal consumo di una rilevante frazione dell'energia prodotta dalla cellula

1.2.11. COME CIRCOLA LA PARTE LIQUIDA?



Il plasma ricircola in un tempo molto rapido: una sostanza iniettata endovena, si mescola e raggiunge una diffusione uniforme nel plasma nel giro di pochissimi minuti

Il plasma inoltre viene ultrafiltrato dal rene molte volte ogni giorno: 3 L è il volume plasmatico, 150 L/d il filtrato glomerulare, quindi il plasma è filtrato da 30 a 50 al giorno

Il ricambio di acqua è poi di più di 2 L al giorno

Tabella 1.1: Organi e flusso ematico

tessuto	frazione della gittata cardiaca	flusso ematico	frazione di peso corporeo	indice di perfusione tissutale
	(%)	L/min	(%)	(mL/min/100g)
reni	20	1.23	0.5	350
cervello	12	0.75	2.0	55
polmoni	100	5.40	1.5	400
fegato	24	1.55	2.8	85
cuore	4	0.25	0.5	84
muscoli	23	0.80	40.0	5
pelle	6	0.40	10.0	5
tessuto adiposo	10	0.25	19.0	3

1.3. Riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso



Riserva funzionale è la capacità morfologico-funzionale in eccesso rispetto alle necessità basali

Una diminuzione della riserva funzionale non si riflette immediatamente in un deficit funzionale, perciò il portatore di questa differenza può presentare tutti i parametri biochimici e fisiologici di riferimento perfettamente in ordine: tuttavia ella/egli non è uguale ad un soggetto con riserva funzionale intatta:

- es.: un soggetto con un solo rene ha una funzionalità renale possibilmente adeguata (si può donare un rene da vivente). Tuttavia, se noi somministriamo un farmaco nefro-tossico ad un soggetto con un rene solo procureremo molto più facilmente dei danni gravi, in quanto la funzionalità renale residua diventerà insufficiente prima



Insufficienza funzionale è l'incapacità di far fronte alle necessità basali per la funzione di riferimento



Compenso è la capacità dell'organismo di compensare una insufficienza con adattamenti morfo-funzionali che consentono di far fronte alle necessità basali



Scompenso è una situazione di insufficienza che non viene corretta completamente anche dopo l'attivazione dei meccanismi di compenso

1.3.1. EMORRAGIE: RISERVA FUNZIONALE, INSUFFICIENZA, COMPENSO, SCOMPENSO

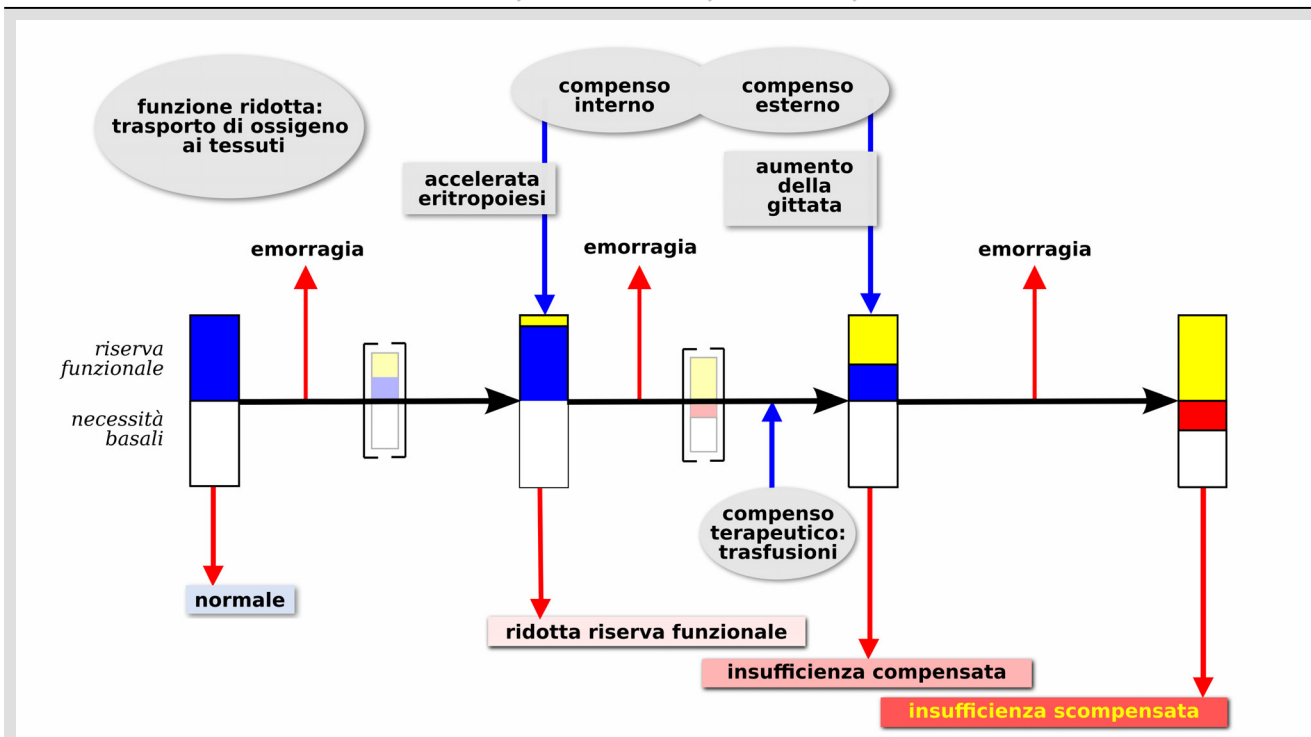


Figura 1.9. Riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso. Tra parentesi quadre valori tendenziali che non vengono raggiunti per l'attivazione dei meccanismi di compenso

1.4. Testi generali di riferimento

Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (2008) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York

- La "bibbia" della medicina: vi si trovano non solo informazioni cliniche aggiornate, ma anche eziopatogenesi e fisiopatologia. Viene regolarmente tradotto in italiano con qualche mese (anno) di ritardo

Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A., Aster, J. (2009) *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

- Contiene Patologia generale, Immunologia e Anatomia Patologica, con accento sulla morfologia: è il perfetto complemento al sopradetto Harrison. Viene regolarmente tradotto in italiano con qualche mese (anno) di ritardo. Testo di consultazione e riferimento

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J. (2009) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. IV ed. Arnold, London

- Testo rapido di utilizzo pronto per gli studenti dei corsi sanitari e farmacia. Non ha esattamente il taglio dei nostri programmi ma è veramente ben fatto. Sino ad ora non tradotto in italiano

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R. (2007) *Basic pathology*. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Stevens, A., Lowe, J., Scott, I. (2009) *Core Pathology*. III ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

1.5. Principali fonti utilizzate

Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (2001) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. Mc Graw Hill, New York

Federman, D.D. (2006) *The biology of sex difference*. *N. Engl. J. Med.* 354, 1507-1514

Mader, S.S. (2002) *Human Biology*. Mc Graw Hill, New York

