

## ESERCITAZIONE ANATOMIA PATOLOGICA

(laboratorio di Tecniche Cellulari e Molecolari Applicate, LTCMA 2019, prof. A. Angelucci)

### POLMONE NORMALE

**STRUTTURA MICROSCOPICA:** Gli alveoli polmonari sono rivestiti da epitelio pavimentoso semplice al di sotto della quale c'è la membrana basale e un sottile strato di tessuto connettivo interstiziale. L'interstizio può contenere i capillari e cellule del sistema immunitario. L'epitelio è costituito per il 95% da pneumociti di tipo I (citoplasma sottile e piccolo nucleo) e da pneumociti di tipo II (citoplasma granulare, situati nelle intersezioni degli alveoli). Questi ultimi producono surfattante e fibronectina. Sulla superficie epiteliale si possono trovare i macrofagi alveolari (Fig. 1, 2)

I bronchioli sono le terminazioni dei bronchi e sono costituiti da epitelio cuboidale ciliato e un sottile strato muscolare liscio. I bronchioli sfociano nei dotti alveolari che contengono ancora uno strato muscolare liscio (Fig. 3)

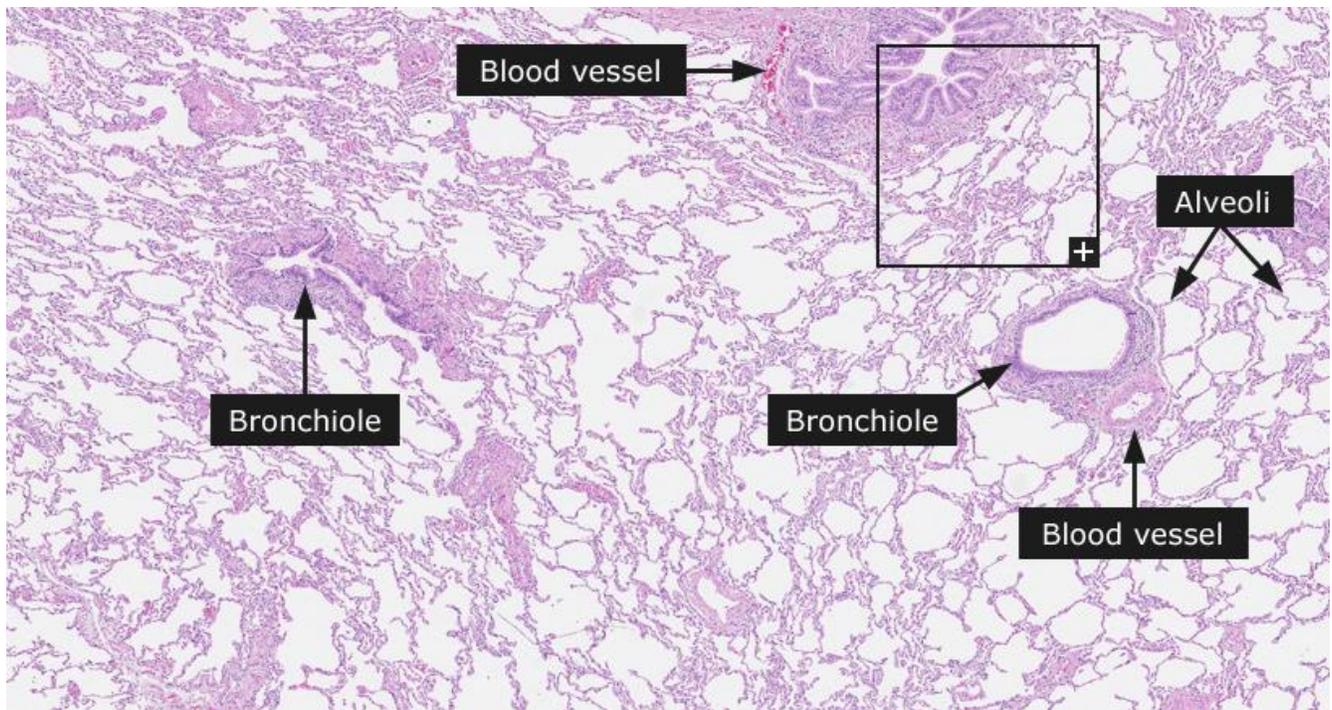


FIGURA 1. Struttura microscopica del polmone con etichette descrittive ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue)

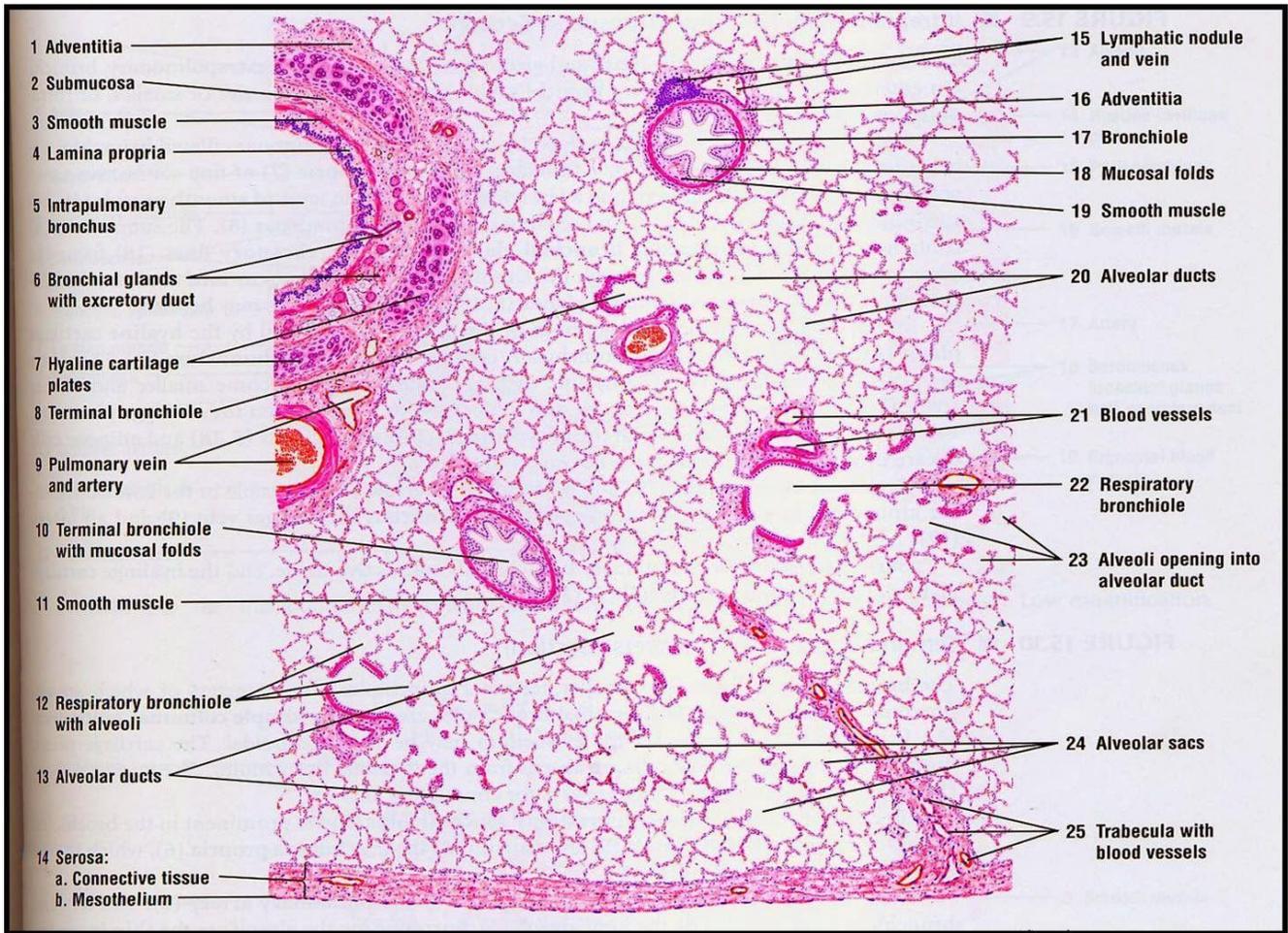


FIGURA 2. Struttura microscopica del polmone con etichette descrittive

*F. Netter M.D.*

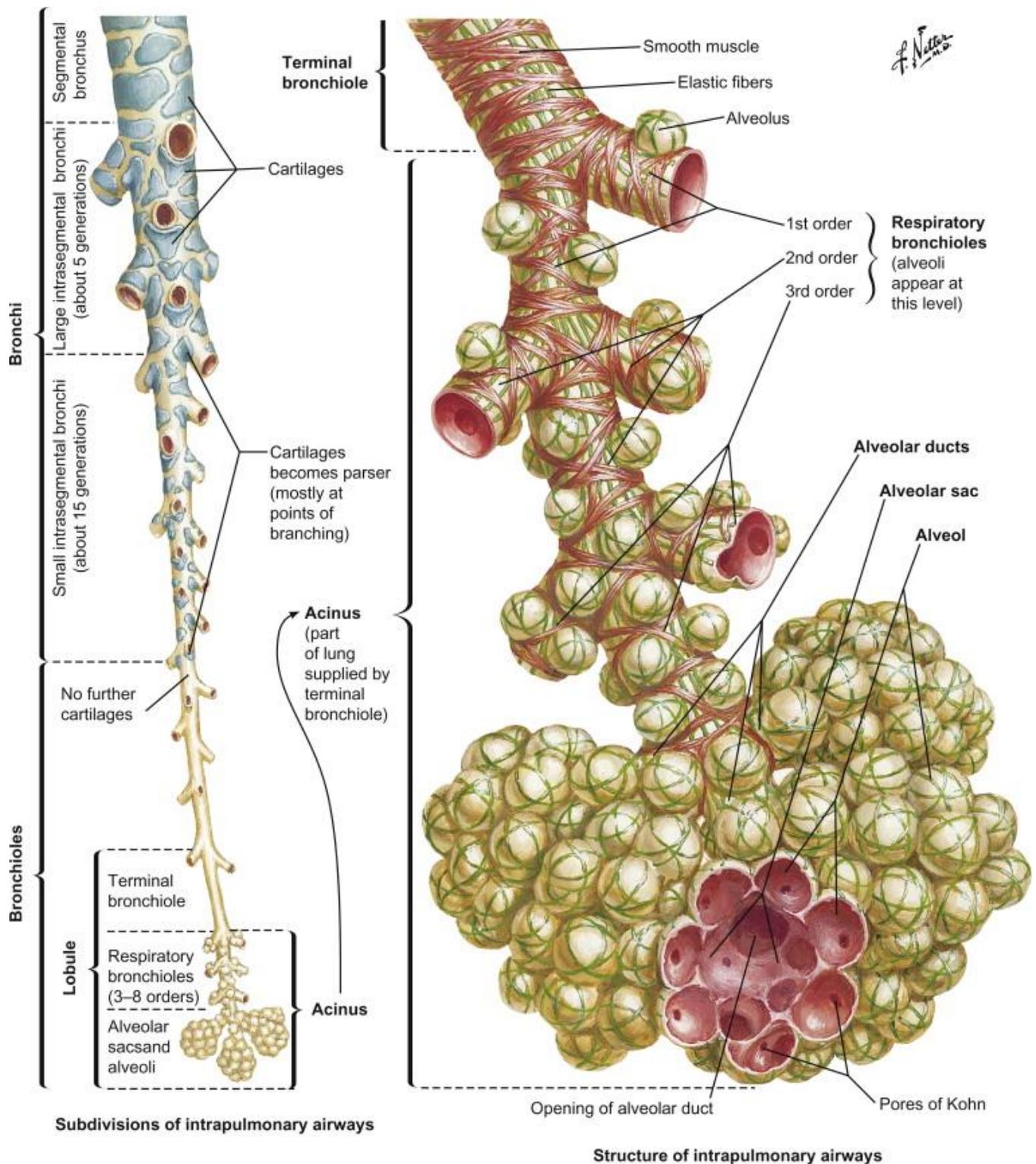


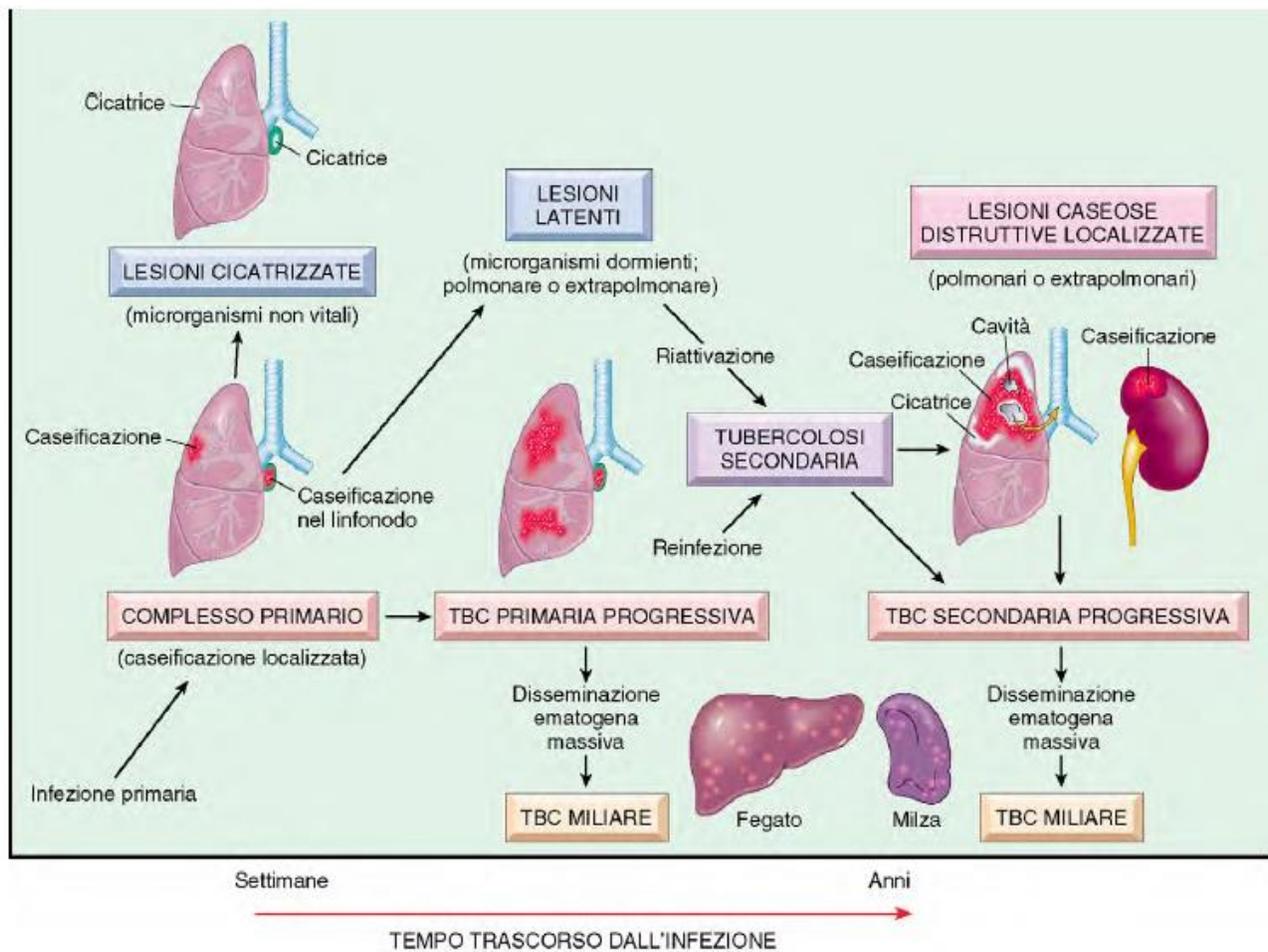
FIGURA 3. Anatomia di bronchi e bronchioli che evidenzia la struttura spaziale dei tessuti polmonari respiratori

## INFIAMMAZIONE GRANULOMATOSA DEL POLMONE (TUBERCOLOSI)

Robbins:

È importante differenziare l'infezione da *M. tuberculosis* dalla malattia conclamata. L'infezione è definita come la presenza di microrganismi, che possono causare una malattia clinicamente evidente. La maggior parte delle infezioni è acquisita mediante la trasmissione interpersonale di microrganismi per via aerea da un soggetto con malattia attiva. Nella maggior parte delle persone, la tubercolosi primaria è asintomatica, sebbene possa provocare febbre e versamento pleurico. Generalmente la sola prova dell'infezione, se presente, è un piccolo nodulo fibrocalcifico nel sito di infezione. Organismi vitali possono restare quiescenti in tali lesioni per decenni. Se le difese immunitarie si abbassano, l'infezione può riattivarsi e determinare una patologia infettiva potenzialmente letale.]

**Patogenesi.** La patogenesi della tubercolosi in un soggetto immunocompetente non precedentemente esposto, dipende dallo sviluppo di un'immunità cellulo-mediata antimicrobica, che conferisce resistenza al batterio e produce anche ipersensibilità verso gli antigeni tubercolari. Le manifestazioni patologiche della tubercolosi, come il granuloma caseoso e la formazione di cavità all'interno del polmone, sono il risultato dell'ipersensibilità che è parte integrante della risposta immunitaria dell'ospite.



**FIGURA 8.28** Storia naturale e spettro dell'infezione tubercolare. (Adattata da un disegno fornito dal Prof. R. K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia)

Il granuloma è la risposta dell'organismo che prevede una difesa macrofagica non portata a termine. In presenza di agenti patogeni che compromettono l'attività fagocitica o di materiale non digeribile, si formano caratteristiche formazioni associate ad infiammazione cronica (infiammazione granulomatosa) (Fig. 3-7)

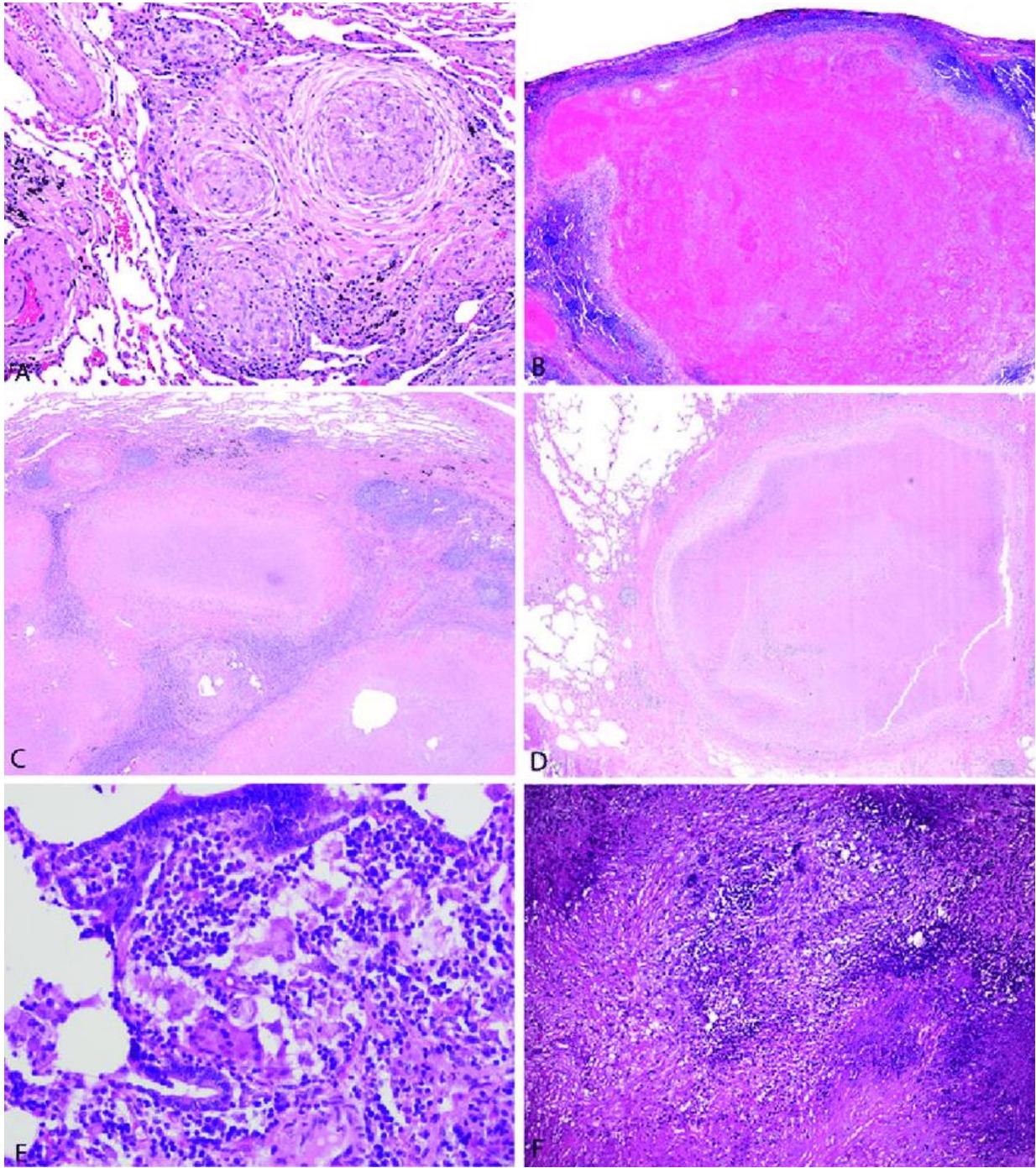


FIGURA 3. Aspetto comune del polmone affetto da infiammazione granulomatosa dovuta a varie cause. (A) Sarcoidosi. Granulomi non necrotizzanti all'interno dell'interstizio, alcuni dei quali sono circondati da strati concentrici di fibrosi. (B) infezione fungina (istoplasmosi). Granuloma necrotizzante con ampia area di necrosi centrale. (C) infezione fungina (coccidioidomycosi). Lesione simile alla massa formata da numerosi granulomi necrotizzanti. (D) infezione da micobatteri (tubercolosi). Granuloma necrotizzante in un caso di *M. tuberculosis*. (E) polmonite da ipersensibilità (alveolite allergica estrinseca). Granuloma non necrotizzante anomalo di piccole dimensioni e forma non sferica presente nell'interstizio peribronchiolare. (F) granulomatosi di Wegener. Zone necrotiche discrete circondate da istiociti palizzate e cellule giganti multinucleate organizzati a palizzata.

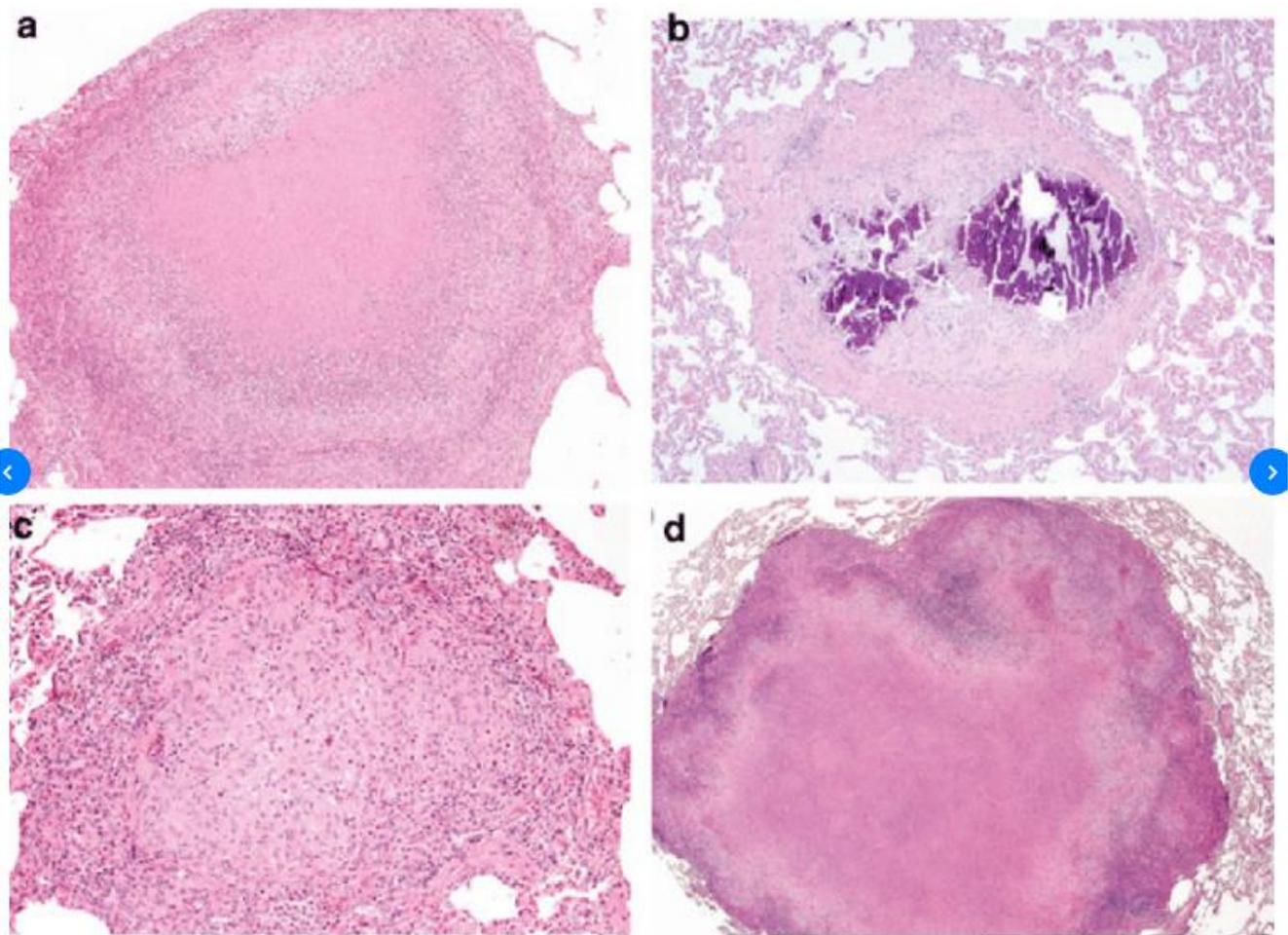
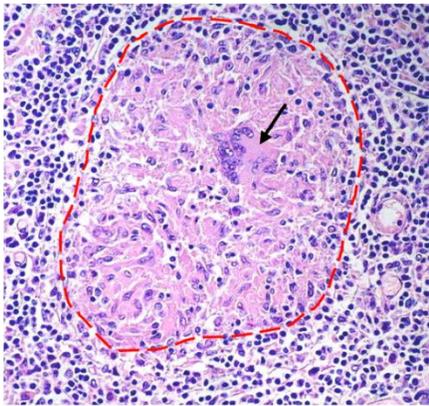
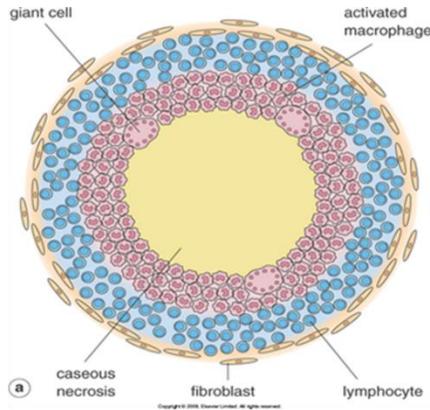


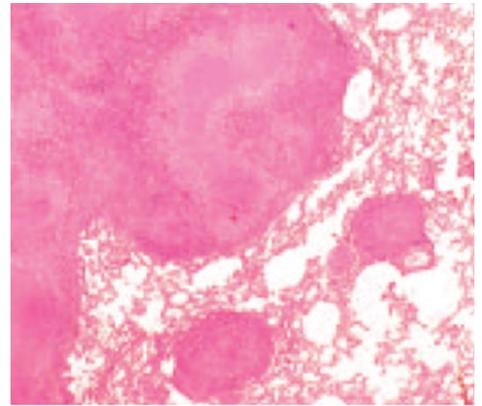
FIGURA 4. Immagini istopatologiche microscopiche dei diversi aspetti con cui si può presentare un granuloma da tubercolosi polmonare. (a) Un granuloma caseoso costituito da un'area centrale di necrosi caseosa circondata da un mantello di macrofagi epitelioidi e una cuffia periferica di linfociti indice di malattia attiva; (b) Un granuloma multifocale costituito da depositi fibrillati localizzati centralmente (con colorazione scura); (c) Un granuloma non necrotizzante (nucleo centrale cellulare) ben circoscritto costituito da un nucleo di macrofagi epitelioidi e linfociti periferici; (d) Grande granuloma caseoso in soggetto trattato con farmaci antiinfiammatori.



**GRANULOMA INIZIALE**  
Formato da cellule epiteliodi



**GRANULOMA CASEOSO**



**GRANULOMA CASEO-FIBROSO**

FIGURA 5. Composizione cellulare e aspetto evolutivo del granuloma da *Mycobacterium tuberculosis*

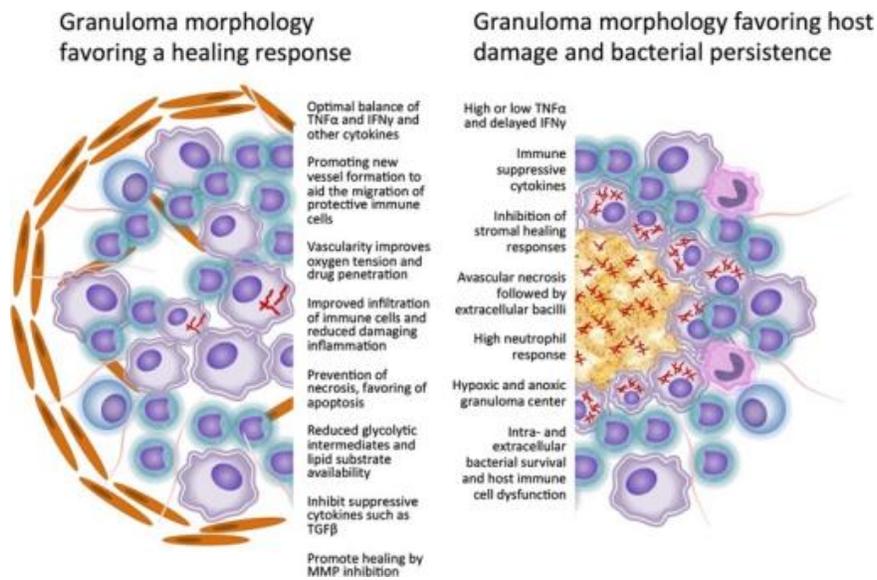


FIGURA 6. L'aspetto del granuloma può indicare anche lo stadio di avanzamento patogenetico della malattia

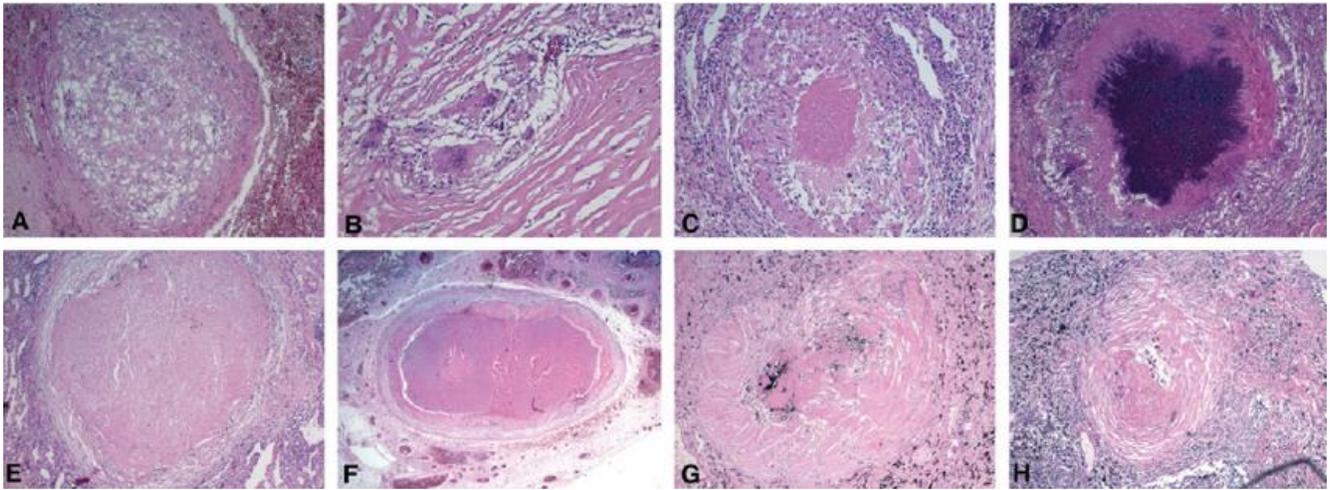


FIGURA 7. Definizione istologica delle fasi del granuloma polmonare umano A, B granuloma nascente C, D. granuloma caseoso. E, F. granulomi fibrocaseosi e G, H. granulomi in via di risoluzione.

### ANTRACOSI POLMONARE

Per antracosi si intende la deposizione di particelle di carbone nel polmone o nei linfonodi. L'antracosi non è necessariamente una condizione patologica e può manifestarsi anche nei fumatori e nei soggetti che vivono in ambienti urbani inquinati. Le particelle di carbone sono inerti e solitamente non inducono una reazione fibrotica. L'accumulo di carbone è visibile nei macrofagi localizzati nella zona interstiziale soprattutto a ridosso dei bronchioli e delle arterie polmonari (Fig. 8). Quando l'accumulo è ingente può causare pneumoconiosi, malattia granulomatosa dei polmoni. In questo caso, sviluppato prevalentemente nei minatori e nei lavoratori del carbone, si può assistere anche a fibrosi (la malattia del polmone nero).

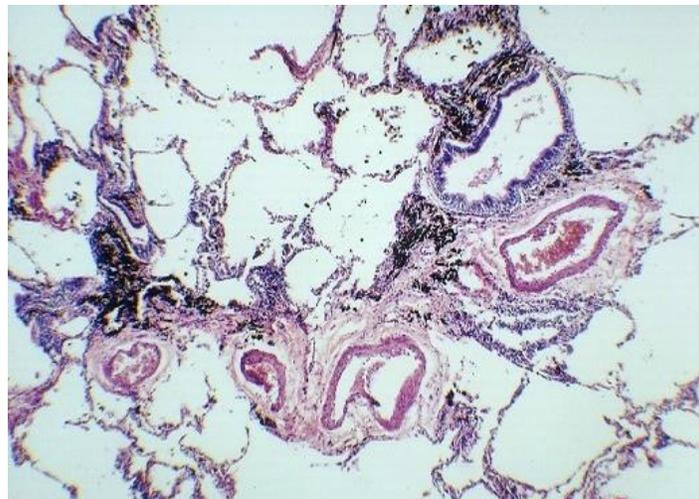


Figura 8. Antracosi del polmone con evidenti accumulo di carbone a ridosso dei bronchioli

## FEGATO NORMALE

**STRUTTURA MICROSCOPICA:** L'unità microscopica e funzionale del parenchima epatico è il lobulo epatico che ha forma di piramide tronca poligonale con diametro di 1-2 mm e un'altezza di circa 2 mm. Ciascun lobulo è formato da lamine anastomizzate di cellule epatiche disposte radialmente intorno all'asse del lobulo che è attraversato per tutta la sua altezza dalla vena centrale. L'area portale è situata tra gli spigoli di lobuli contigui, mentre le fessure interlobulari sono gli spazi situati tra le facce di lobuli contigui. Nell'area portale è visibile la triade: vena porta, arteria epatica e dotto biliare. Nella regione della triade portale possono essere visibili anche vasi linfatici. La vena porta si ramifica nelle fessure interlobulari originando le vene interlobulari e poi attraverso le lamine del lobulo formando i sinusoidi epatici, che sfociano nella vena centrale (tutte le vene centrali confluiranno della vena epatica). I sinusoidi epatici sono costituiti da cellule endoteliali fenestrate e cellule di Kupfer e sono separati dagli epatociti da un sottile spazio, chiamato di Disse. L'epatocita è una cellula poligonale che di solito contiene un nucleo centrale e occasionalmente un pigmento bruno che rappresenta la bile intracellulare. Gli epatociti sono di solito disposti in travate larghe una sola cellula con un sinusoidi su entrambi i lati, esponendo così l'epatocita al sangue portale su due superfici. Gli epatociti presentano piccole depressioni che circoscrivono i canalicoli biliari (privi di parete propria) che sfociano nei dotti biliari che hanno parete propria costituita da cellule colonnari con nuclei che si colorano molto intensamente con l'ematossilina (Fig. 9, 10)

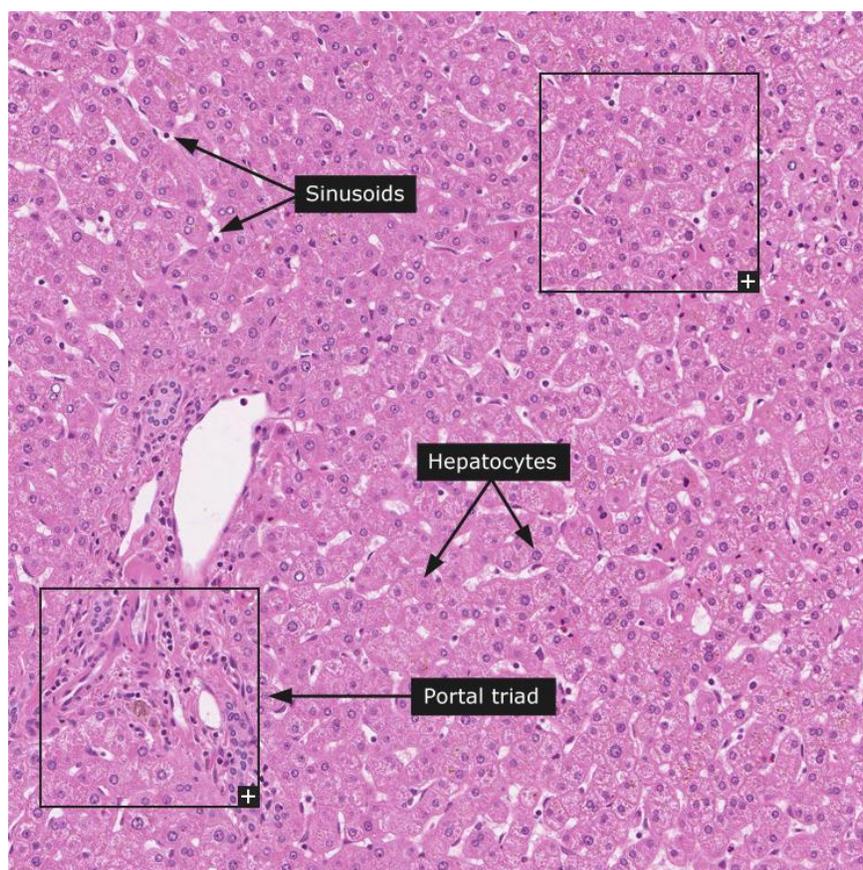


FIGURA 9. Struttura microscopica del fegato con etichette descrittive ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue)

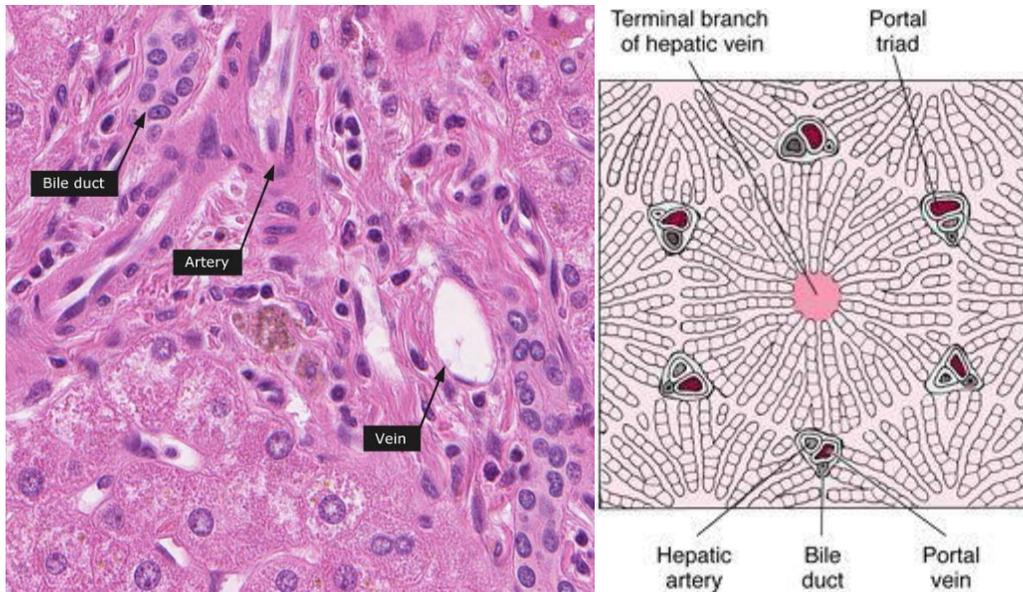


FIGURA 10. Struttura microscopica del fegato con etichette descrittive ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue) e rappresentazione schematica di un lobulo epatico.

### TUBERCOLOSI MILIARE EPATICA

**PATOGENESI:** La forma miliare della tubercolosi è quasi sempre letale e consiste nella disseminazione per via ematica in vari organi dei bacilli. La tubercolosi epatobiliare è rara anche nei paesi endemici per la tubercolosi polmonare. È associata ad un'alta mortalità e viene a volte diagnosticata all'inizio del decorso della malattia. L'insufficienza epatica acuta causata da bacilli tubercolari è stata segnalata solo in rare occasioni. La maggior parte dei casi sono diagnosticati dopo autopsia.

**EVIDENZE MICROSCOPICHE:** Il batterio determina la formazione di granulomi anche nel fegato. Tali granulomi sono meno classicamente strutturati rispetto a quelli polmonari e sono disseminati all'interno del parenchima epatico. Si evidenziano zone di necrosi eosinofila (Fig.11, freccia dritta) e tessuto epitelioido periferico. Si possono visualizzare anche cellule giganti multinucleate con nuclei disposti a ferro di cavallo o semiluna (Fig. 11, freccia curva). Molto ricca la componente infiammatoria con la presenza di leucociti nella zona più periferica dei granulomi. L'infiammazione può essere legata alla presenza di fibrosi. Sono spesso visibili aggregati batterici.

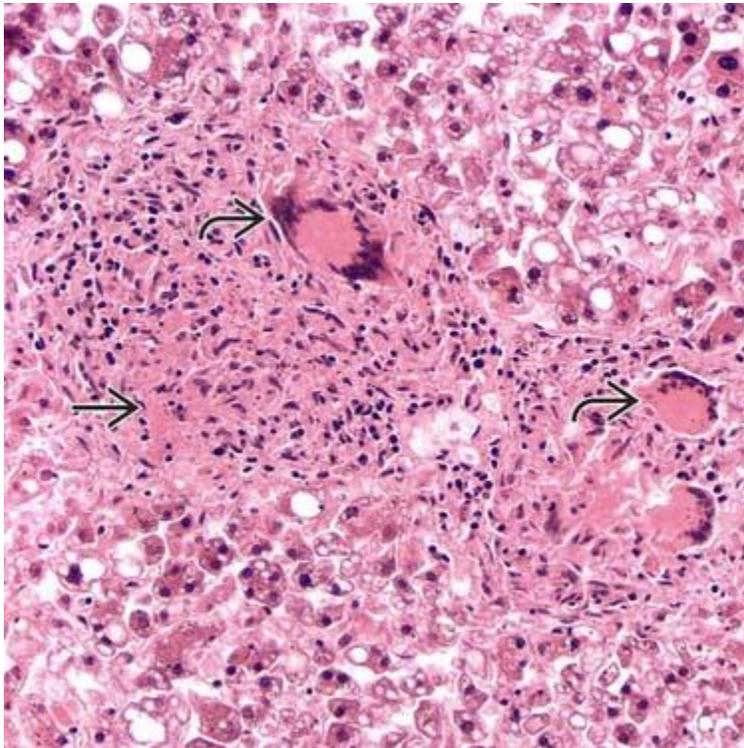


FIGURA 10. Tuberculosis miliare del fegato. Sono evidenti due zone granulomatose con presenza di cellule giganti.

## AMILOIDOSI EPATICA

Il tessuto epatico può essere sede di amiloidosi primaria o secondaria. Ambedue le forme sono caratterizzate da depositi amiloidi striati o granulari acellulari che originano nei vasi portali e nei sinusoidi, determinando l'atrofia degli epatociti. Con la progressione della patologia (Fig. 12) il parenchima epatico viene circondato da abbondanti depositi amiloidi amorfi ed eosinofili.

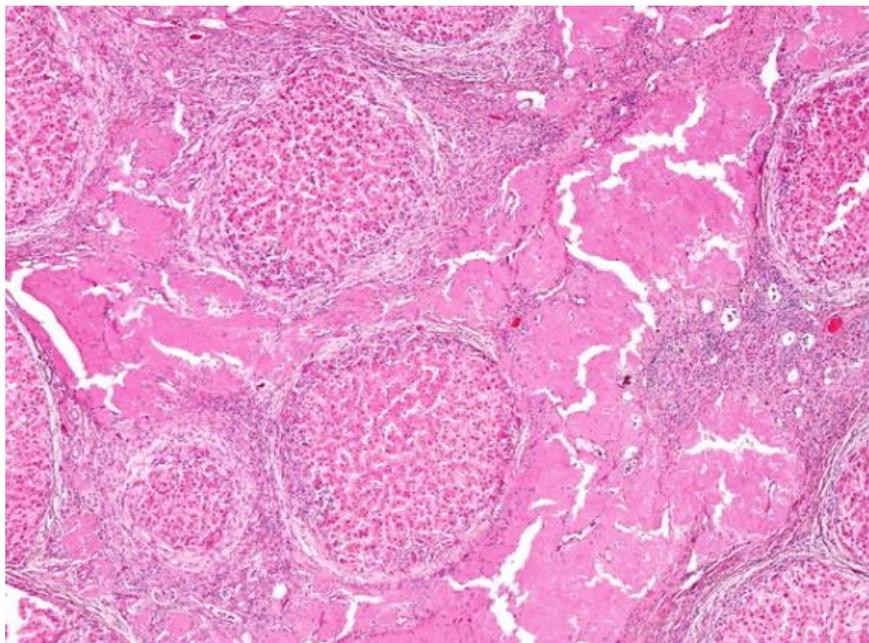


Figura 12. Stadio avanzato di amiloidosi epatica. Si possono notare le ampie zone di depositi eosinofili

## STEATOSI EPATICA

Con i termini steatosi o degenerazione grassa si intende l'accumulo patologico di trigliceridi all'interno delle cellule parenchimali. La steatosi è molto frequente nel fegato poiché quest'ultimo è il principale organo coinvolto nel metabolismo lipidico. Nelle nazioni industrializzate le cause più comuni di steatosi epatica grave (fegato grasso, in inglese fatty liver) sono l'abuso di alcool e la steatosi non alcolica associata ad obesità e diabete. La steatosi si presenta sotto forma di vacuoli chiari all'interno degli epatociti. La presenza di vacuoli può essere dovuta anche a accumulo intracellulare di acqua e polisaccaridi, quindi per la diagnosi differenziale occorre usare metodiche di preparazione del campione specifiche. Una lieve forma di steatosi non altera l'aspetto microstrutturale del fegato, con la presenza di piccoli vacuoli perinucleari all'interno del citoplasma del parenchima. Con la progressione della degenerazione i vacuoli confluiscono creando strutture chiare ben evidenti nel citoplasma che spiazzano il nucleo (Fig. 13). Occasionalmente cellule adiacenti si rompono e i globuli lipidici in esse racchiusi si fondono dando vita alle cosiddette cisti lipidiche. Non si assiste normalmente alla presenza di infiltrato infiammatorio, e l'ingrossamento del tessuto parenchimale può determinare la congestione dei vasi sanguigni.

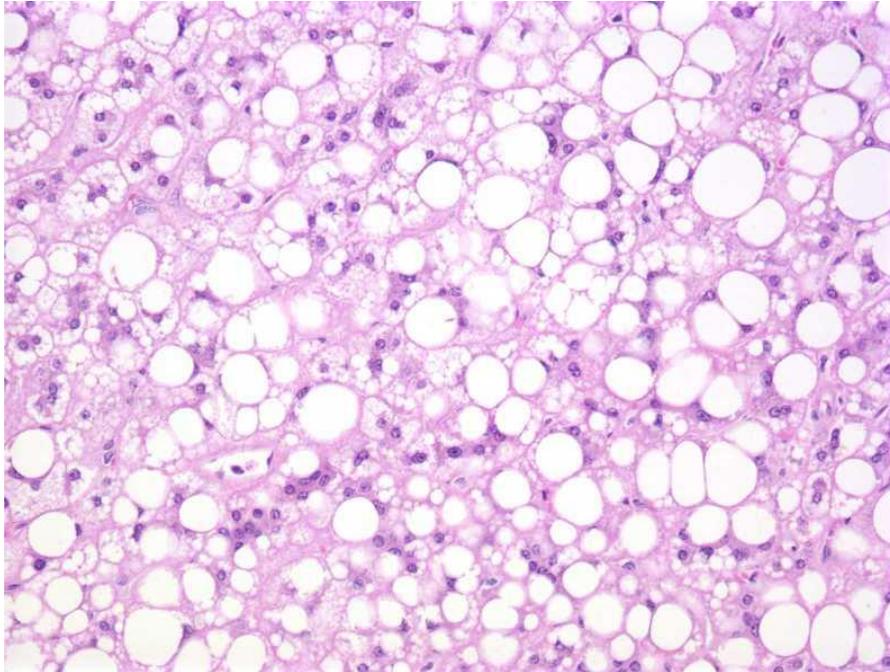


Figura 13. Aspetto istologico di steatosi epatica macrovesicolare. I lipidi si accumulano negli epatociti come vacuoli che in una colorazione H&E appaiono vuoti.

## INTESTINO CRASSO

### STRUTTURA MICROSCOPICA:

Il colon è diviso in quattro parti, il colon ascendente, trasversale, discendente e sigmoideo. In media il colon è lungo 1,5 metri e la sua funzione principale è quella di assorbire fluidi, elettroliti e vitamine.

Poiché è necessario un largo apporto di muco sono presenti numerosissime cellule caliciformi o mucipare ("goblet cells", cellule a calice) si estendono attraverso l'intero spessore della mucosa (Fig. 14). L'epitelio colonnare superficiale e le cellule che rivestono le cripte sono enterociti, con un nucleo basale ovale e un bordo a spazzola apicale. Al contrario dell'intestino tenue, l'intestino crasso non ha villi, la mucosa è liscia anche se presenta profonde cripte (cripte di Lieberkuhn) che favoriscono l'assorbimento e in cui sono presenti ghiandole intestinali unicellulari (Fig. 15). La TUNICA MUCOSA confinante con il lume e consiste dell'epitelio, ghiandole e cellule mucipare incorporate nella lamina propria contenente principalmente tessuto connettivo lasso con piccoli vasi sanguigni e cellule immunitarie. Un sottile strato di muscolatura liscia, muscularis mucosa, delimita la tunica mucosa e della tunica sottomucosa. Questa è costituita da uno spesso strato di tessuto connettivo lasso con numerosi vasi sanguigni e linfatici. Qui è dove si possono vedere le cellule gangliari del plesso sottomucoso di Meissner. All'esterno del sottomucosa troviamo nell'ordine la tunica muscolare (muscularis externa), la tunica sottosierosa, e la tunica sierosa (avventizia) (Fig. 16)

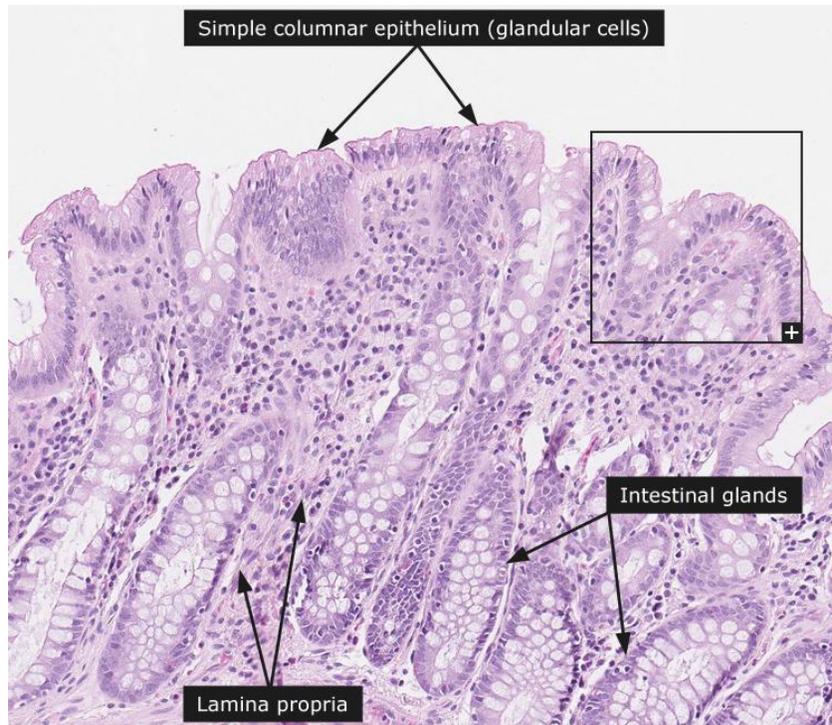


Figura 14. Aspetto microscopico della mucosa dell'intestino crasso con etichette descrittive ([www.proteinatlas.org > dictionary > normal tissue](http://www.proteinatlas.org/dictionary/normal-tissue)).

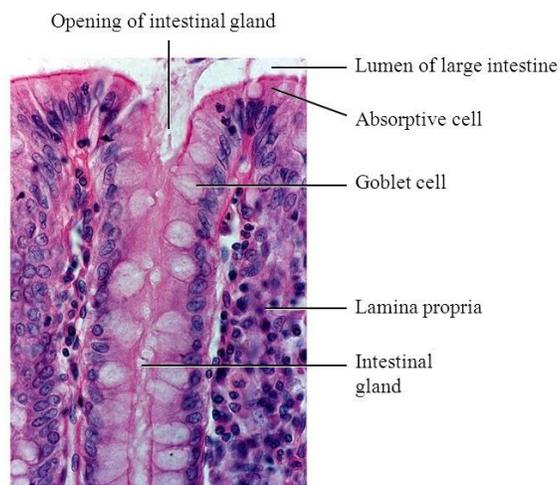


Figura 15. Dettaglio di una cripta dell'intestino crasso con l'indicazione dei tipi cellulari presenti

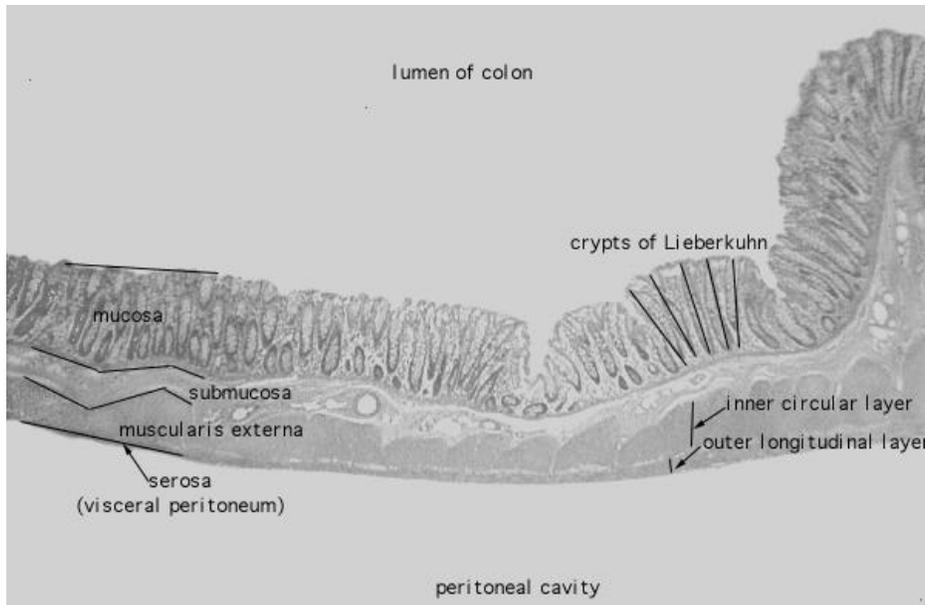


Figura 16. Stratificazione tissutale della parete del colon.

### SISTEMA IMMUNITARIO DEL COLON

Il lume del tratto gastrointestinale è a contatto con l'ambiente esterno ed è in gran parte popolato da microrganismi simbiotici e altri potenzialmente patogeni. È quindi importante che il sistema immunitario stabilisca e mantenga una forte presenza in questo tessuto, e infatti, il tubo digerente è molto ricco di linfociti, macrofagi e altre cellule che partecipano alle risposte immunitarie. Oltre a tutte le altre sue funzioni, il tratto gastrointestinale è anche un organo linfoide e il tessuto linfoide al suo interno viene indicato collettivamente come tessuto linfoide associato all'intestino o GALT. Il GALT insieme agli altri organi linfoidi associati alle mucose comprendono il maggior numero di linfociti del nostro corpo. Il GALT è organizzato nelle placche di Peyer: si tratta di follicoli linfoidi simili in molti modi ai linfonodi, situati nella mucosa e che si estendono nella sottomucosa dell'intestino tenue, in particolare nell'ileo (Fig. 17). La zona più chiara (meno ricca di cellule) è il follicolo, che contiene i linfociti B, e che in caso di attivazione può contenere il centro germinale. Noduli linfoidi più piccoli possono essere trovati in tutto il tratto intestinale, e anche nell'intestino crasso, dove si posizionano nella sottomucosa (Fig. 18)

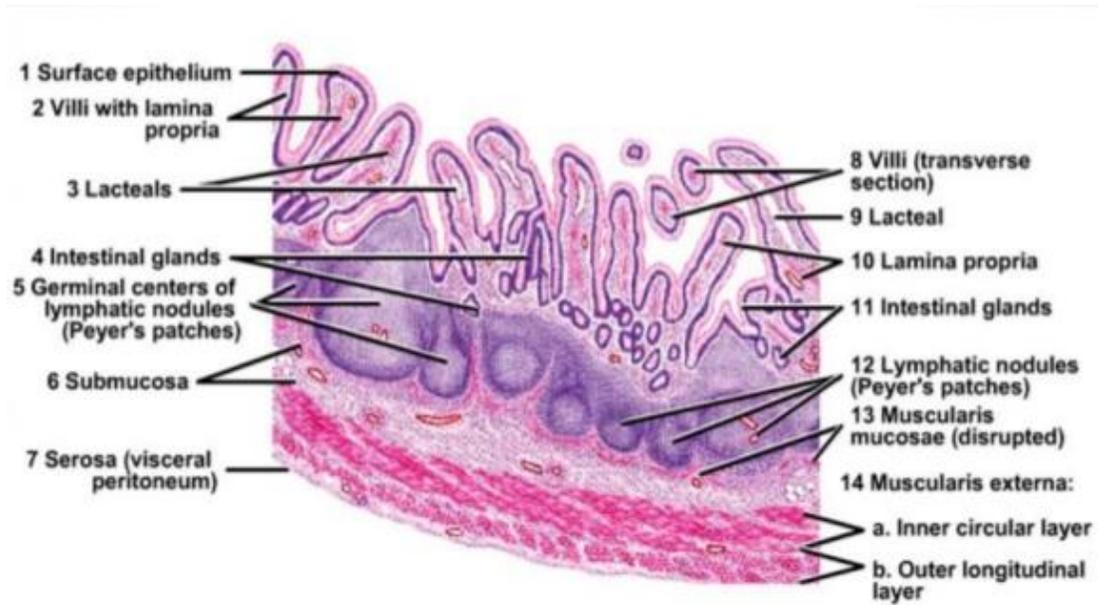


Figura 17. Posizione e aspetto delle placche di Peyer nella mucosa intestinale

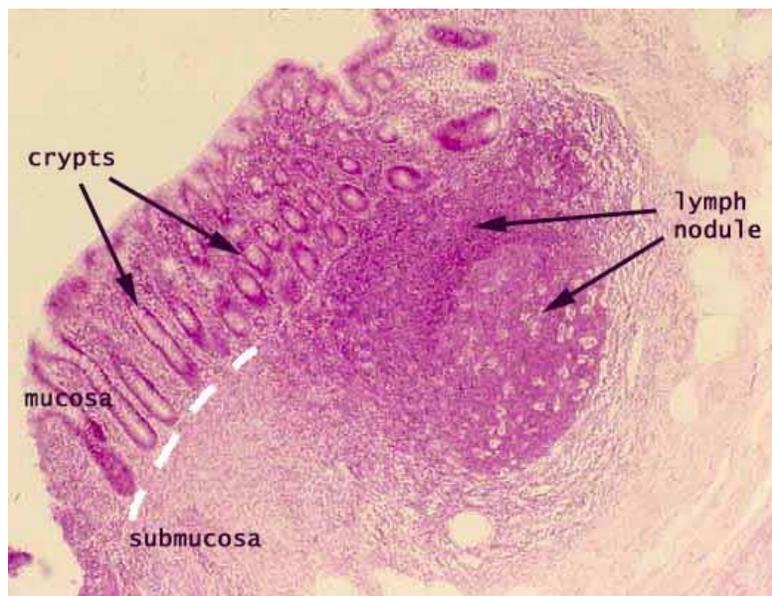


Figura 18. Nodulo linfoide associato alla mucosa di colon

## ASPETTI MORFOLOGICI DELL'INFIAMMAZIONE

Robbins:

Gli elementi morfologici distintivi di qualsiasi reazione infiammatoria acuta sono la dilatazione dei piccoli vasi sanguigni, il rallentamento del flusso ematico e l'accumulo di leucociti e liquidi nel tessuto extravascolare (Fig. 18). A questi aspetti generali, tuttavia, si sommano spesso elementi morfologici peculiari, diversi a seconda della gravità della reazione, della sua causa specifica e del particolare tessuto e sito coinvolto. Sapere riconoscere tali caratteristiche macroscopiche e microscopiche è importante poiché in molti casi forniscono indicazioni preziose sulla causa sottostante.

**INFIAMMAZIONE SIEROSA:** caratterizzata da abbondante fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni (essudato) che può accumularsi nelle cavità corporee o al di sotto degli epitelii. Le zone ricche in essudato sono prive di cellule.

**INFIAMMAZIONE FIBRINOSA:** un danno vascolare di una certa intensità determina la fuoriuscita di essudato fibrinoso che si evidenzia come una fitta trama eosinofila di filamenti e in alcuni casi come coagulo amorfo.

**INFIAMMAZIONE SUPPURATIVA:** è caratterizzata dalla presenza di pus, cioè di essudato purulento costituito da neutrofili, necrosi colliquativa e liquido edematoso. L'infiammazione purulenta è tipica dell'infezione di alcuni batteri (Fig. 19).

**INFIAMMAZIONE CRONICA:** è l'evoluzione nel tempo dell'infiammazione acuta e si differenzia per la presenza di cellule mononucleate (macrofagi, linfociti e plasmacellule), danno del parenchima tissutale, presenza di nuovi vasi (angiogenesi) e soprattutto con la deposizione di matrice extracellulare (fibrosi) (Fig. 20).

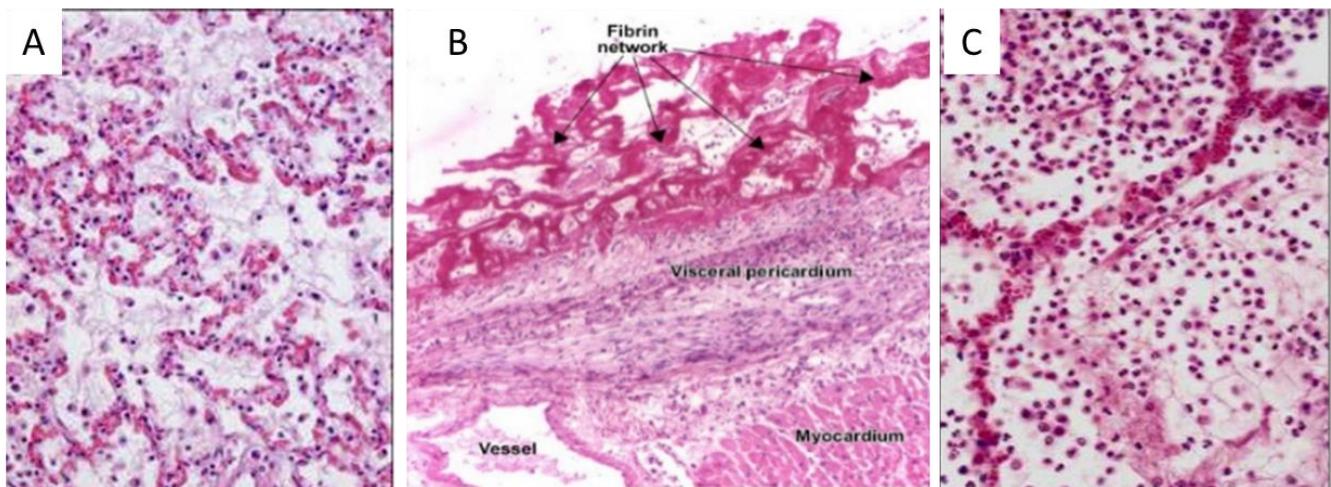


Figura 19. Evidenze microscopiche legate alla presenza di infiammazione acuta. Sono mostrati differenti aspetti con cui si può manifestare tale infiammazione. A) essudato sieroso del polmone. B) pericardite fibrinosa. C) infiammazione purulenta del polmone.

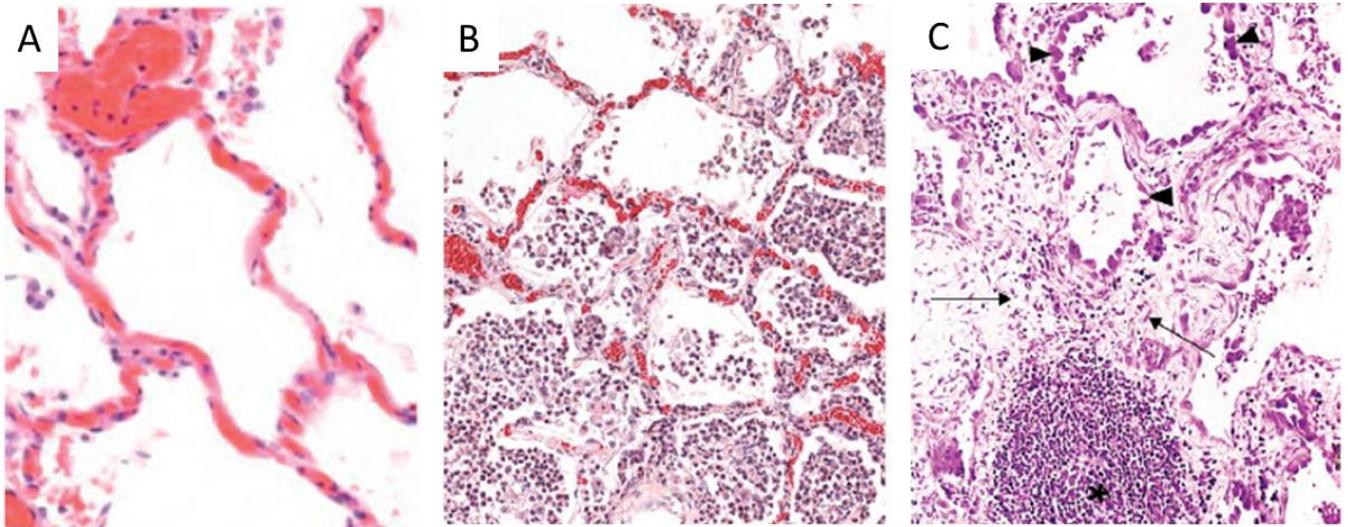


Figura 20. Aspetti peculiari che differenziano infiammazione acuta (A e B) e cronica nel polmone (C). A) dilatazione dei vasi sanguigni. B) Dilatazione dei vasi sanguigni e infiltrato leucocitario. C) Danneggiamento del tessuto epiteliale (punta di freccia), deposizione di matrice extracellulare (freccie), abbondante infiltrato leucocitario organizzato in tessuto pseudolinfoide (asterisco).

#### CASI SCELTI DI INFIAMMAZIONE

- 1) **POLMONITE INFLUENZALE:** Sono generalmente osservati edema intra-alveolare con liquido, infiammazione fibrosa, eritrociti e cellule epiteliali desquamate negli spazi alveolari, iperplasia dei pneumociti di tipo II e macrofagi carichi di emosiderina (cellule di insufficienza cardiaca). Negli stadi più avanzati si osserva un diffuso danno alveolare con abbondante edema intra-alveolare (Fig.21)

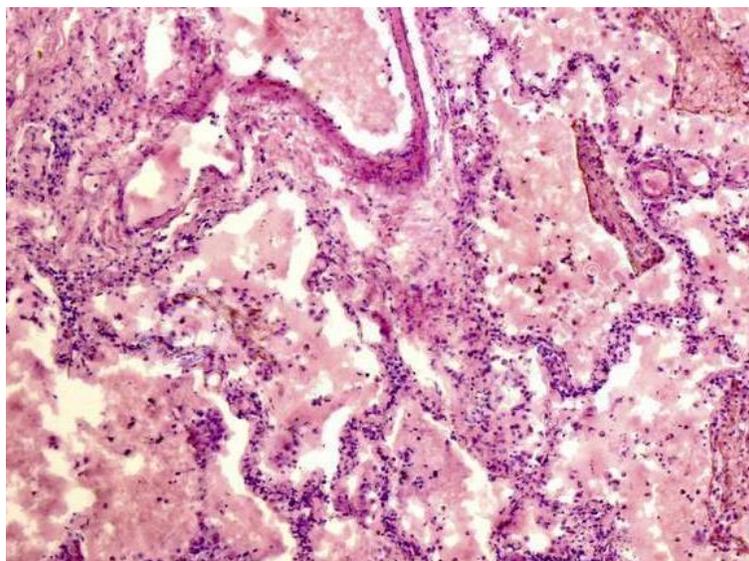


Figura 21. Caso di polmonite influenzale in cui si possono osservare alcuni dei segni tipici: edema intra-alveolare, danno alveolare e ipertrofia dei pneumociti, zone fibrinose.

- 2) **POLMONITE CRONICA.** Il polmone è il primo sito anatomico per incidenza di infezione. L'infezione può essere di natura virale o batterica e può determinare polmonite nel momento in cui vi è la compromissione dei normali meccanismi di difesa immunologici. La polmonite cronica è associata ad abbondante infiltrazione leucocitaria all'interno degli alveoli (Fig. 22). Negli stadi più avanzati si assiste alla distruzione della struttura degli alveoli e alla formazione di zone emorragiche.

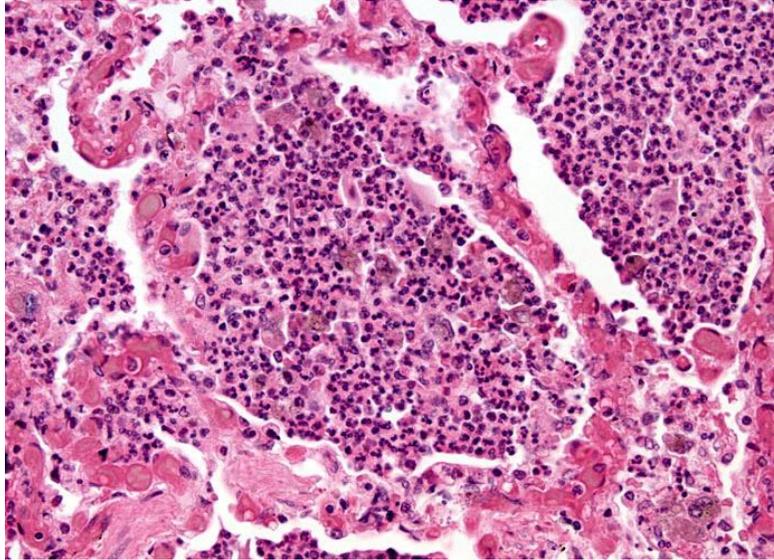


Figura 22. Polmonite cronica con abbondante infiltrazione leucocitaria, distruzione degli alveoli e deposizione di matrice.

- 3) **GLOMERULONEFRITE:** rientrano nelle glomerulopatie e sono caratterizzate da una o più di quattro reazioni tissutali di base. 1) Ipercellularità data da proliferazione cellulare del mesangio o delle cellule endoteliali e da infiltrazione leucocitaria; 2) Ispessimento della membrana basale; 3) Ialinosi, cioè accumulo di materiale omogeneo e acidofilo (proteine plasmatiche) nello spazio extracellulare; 4) sclerosi, cioè accumulo di matrice extracellulare collagena nel corpuscolo renale (Fig. 23)

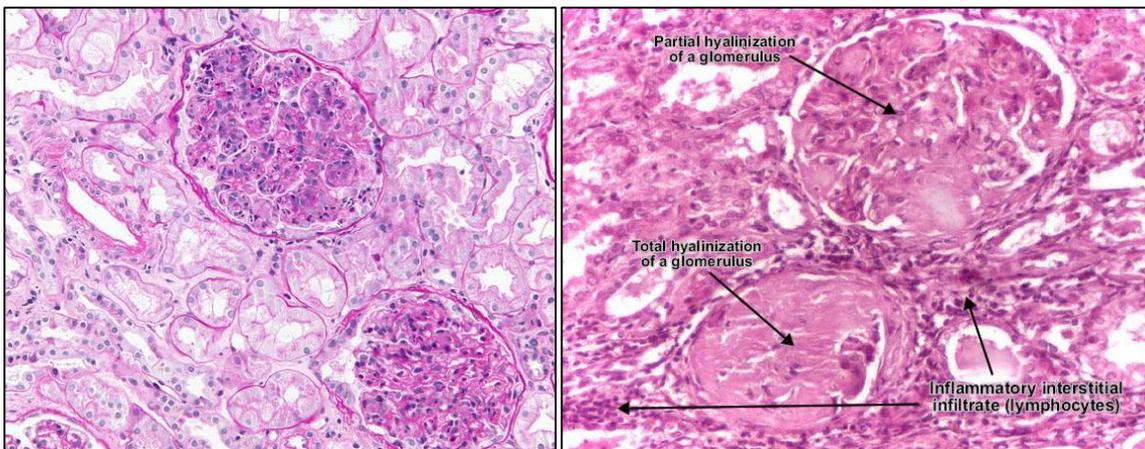


Figura 23. Aspetti microscopici caratterizzanti le glomerulonefriti. A sinistra si nota la ipercellularità dei corpuscoli renali. A destra si osservano due corpuscoli che presentano parziale o totale ialinosi, e abbondante infiltrato leucocitario a livello interstiziale.

## **RENE NORMALE (ZONA CORTICALE)**

I reni formano la prima parte del sistema urinario e la loro funzione principale è di mantenere l'omeostasi degli elettroliti e l'equilibrio acido-base. La funzione renale è vitale per regolare la pressione sanguigna e i reni sono anche una fonte di numerosi ormoni come l'eritropoietina, che regola la produzione di globuli rossi.

**ASPETTO MICROSCOPICO:** Istologicamente, il parenchima renale è costituito da quattro parti: corpuscoli, tubuli, interstizio e vasi sanguigni (Fig. 24).

-I corpuscoli contengono i glomeruli e sono localizzati nello spazio di Bowman, che è rivestito da uno strato di cellule epiteliali sovrastanti una spessa membrana basale. Insieme le cellule epiteliali e la membrana basale comprendono la capsula di Bowman. I glomeruli sono strutture vascolari complesse composte da un letto di capillari costituiti da cellule specializzate endoteliali, in stretto contatto con cellule epiteliali e mesangiali disposte su una membrana basale relativamente spessa (Fig. 25). L'arteriola afferente entra nel polo vascolare del corpuscolo e si divide in 4-8 rami nel glomerulo. Ogni ramo si sviluppa in reti di capillari che formano i lobuli e quindi si ricongiungono al polo vascolare per drenare nell'arteriola efferente. Nel polo urinifero del corpuscolo si trova la prima porzione di un tubulo contorto prossimale.

-I tubuli nella parte midollare del rene sono paralleli tra di loro e ognuno di questi può essere costituito da un diverso tipo di epitelio di rivestimento monostratificato: pavimentoso, isoprismatico o batiprismatico (Fig. 26). Nella regione corticale i tubuli hanno un andamento meno regolare, convoluto, e sono costituiti da epitelio di rivestimento semplice batiprismatico o isoprismatico. Il complesso sistema tubulare inizia dal polo urinifero (dove l'urina si forma per la prima volta nello spazio di Bowman) che si estende fino alla papilla renale. Il sistema comprende il tubulo contorto prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo contorto distale e il tubulo collettore. Il tubulo contorto prossimale è costituito da porzioni contorte e diritte, rivestite da cellule colonnari con abbondante citoplasma acidofilo. L'ansa di Henle ha sottili pareti discendenti e spesse pareti ascendenti ricoperte da cellule isoprismatiche e stratificate. Il tubulo contorto distale è più stretto e più corto del tubulo prossimale e rivestito con cellule batiprismatiche che non mostrano la caratteristica di un citoplasma granulare acidofilo come nel tubulo prossimale. Cellule isoprismatiche con citoplasma acidofilo pallido e nuclei centrali rivestono i tubuli collettori.

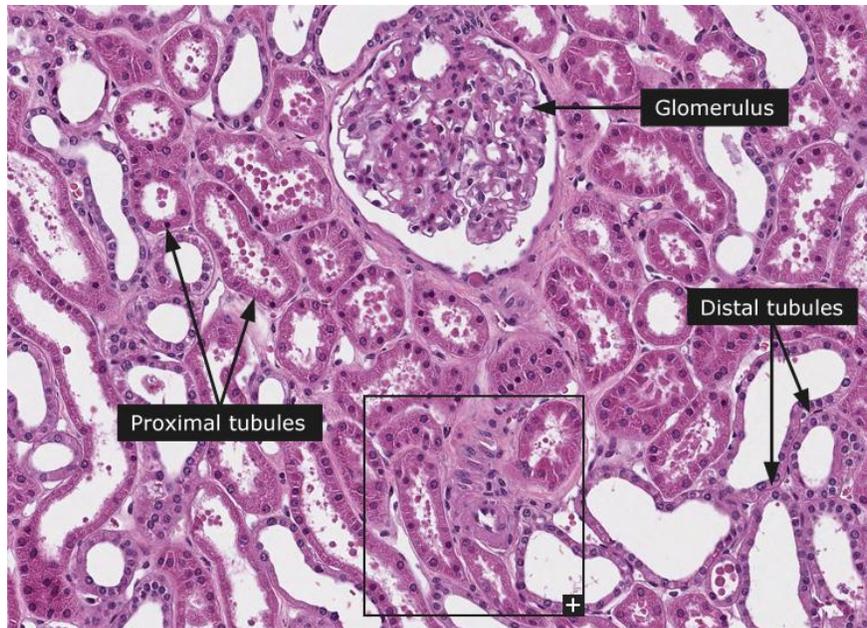


Figura 24. Elementi caratterizzanti l'istologia della zona corticale del rene ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

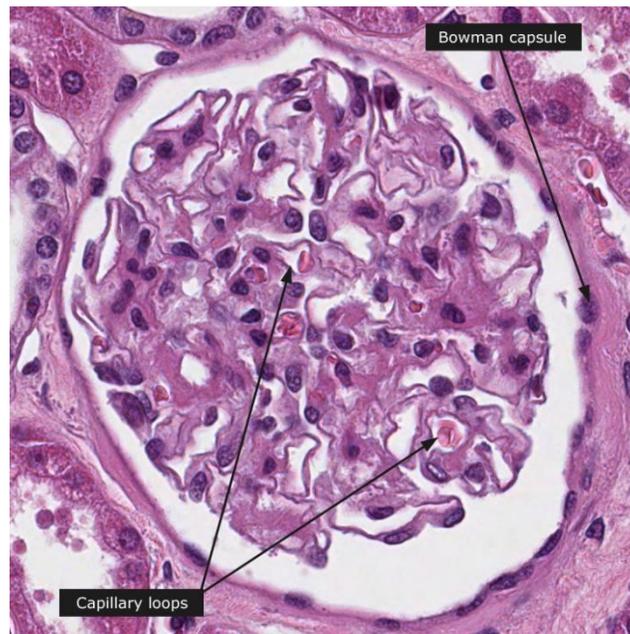


FIGURA 25. Aspetto microscopico ad alto ingrandimento del corpuscolo renale ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

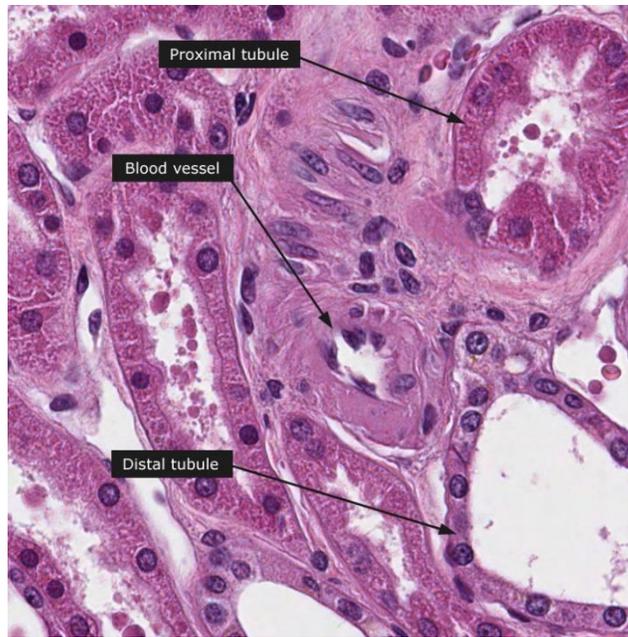


Figura 26. Differente aspetto microscopico dei tubuli nella zona corticale del rene ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

## CUTE NORMALE

La cute può essere definita come un tessuto stratificato ad alta resistenza che ricopre la superficie esterna del nostro corpo (Fig. 27). La cute protegge dall'invasione dei microorganismi e dalle radiazioni ultraviolette del sole. La cute è anche fondamentale per prevenire la disidratazione e nella regolazione della temperatura corporea.

La cute può essere divisa in tre parti principali, l'epidermide che forma lo strato più esterno, il derma sottostante e l'ipoderma più profondo. L'epidermide è un tessuto epiteliale stratificato composto principalmente da cheratinociti. I cheratinociti sono fortemente attaccati l'uno all'altro attraverso i desmosomi. Nell'epidermide è possibile distinguere cellule a diverso grado di differenziamento, dallo strato basale (cellule staminali) allo strato cheratinizzato esterno (Fig. 28). L'epidermide include anche altre cellule residenti e queste sono i melanociti che producono i pigmenti che assorbono le radiazioni, le cellule di Langerhans (cellule dendritiche) e cellule neuroendocrine di Merkel. L'epidermide viene separata dal derma dalla membrana basale, una complessa struttura specializzata multilivello costituita da varie proteine extracellulari su cui si ancorano le cellule epiteliali.

Situato al di sotto dell'epidermide c'è il derma costituito da un tessuto connettivo vascolarizzato che fornisce supporto nutrizionale e strutturale. Il derma è composto da un gel di mucopolisaccaridi che è tenuto insieme da una matrice di collagene ed elastina. Strutture vascolari, nervi e mastociti sono presenti in tutto il derma insieme alle altre cellule residenti dermiche: fibroblasti, cellule dendritiche e macrofagi. Il derma può essere diviso approssimativamente in un derma papillare superiore costituito da collagene fibrillare più fine e un derma reticolare localizzato più in profondità con fibre di collagene dense. Sotto il derma si trova il sottocute costituito da tessuto adiposo maturo disposto in lobuli separati da sottili setti fibrosi.

La cute comprende anche gli annessi cutanei (capelli, peli, unghie, ghiandole sudoripare apocrine ed eccrine, condotti del sudore)(Fig. 29-31). I follicoli piliferi comprendono ghiandole sebacee e sono collegati alle fibre dei muscoli erettori del pelo (piloerettori).

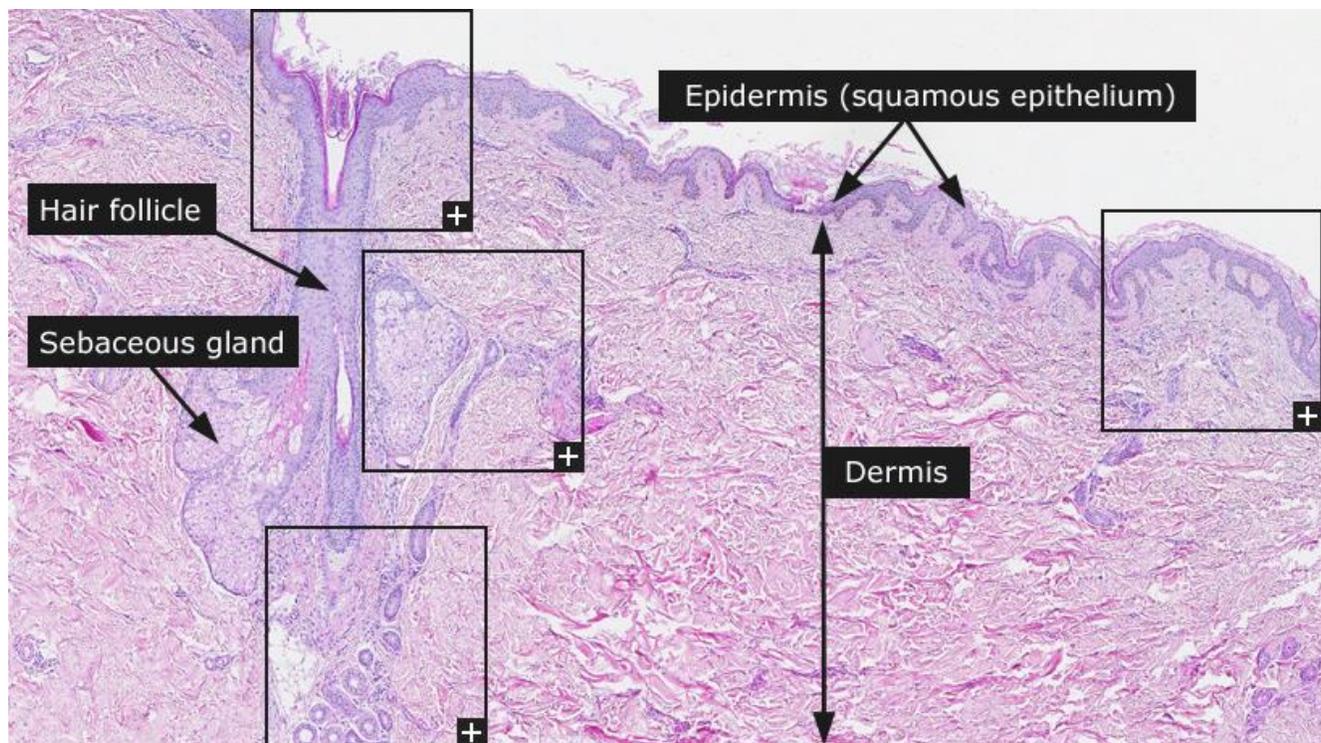


Figura 27. Aspetto microscopico della cute con etichette descrittive ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

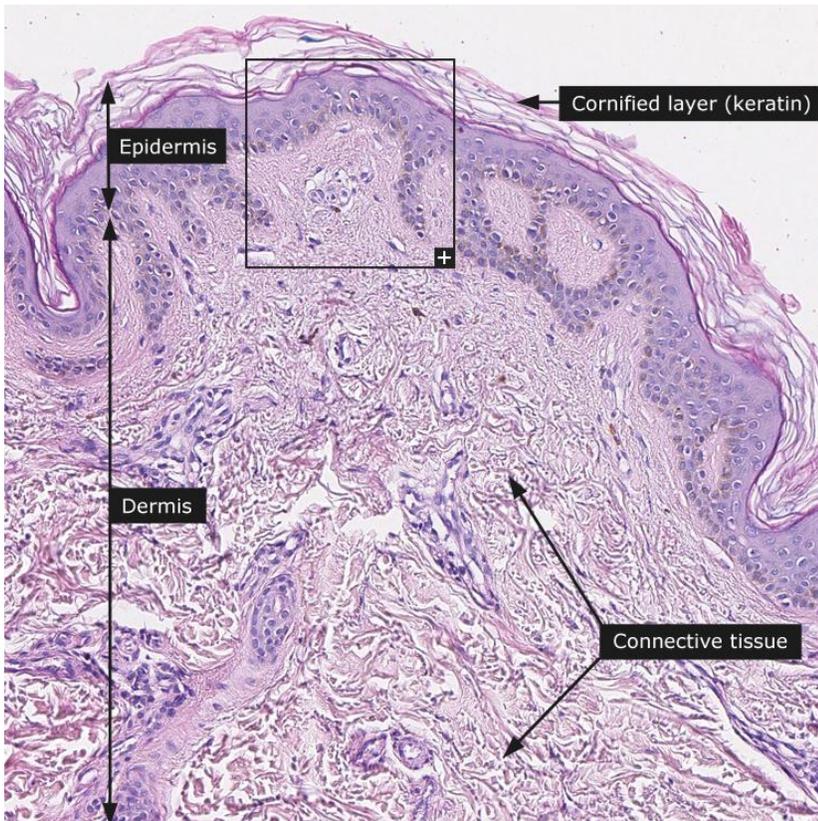


Figura 28. Ingrandimento dello strato più esterno della cute ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

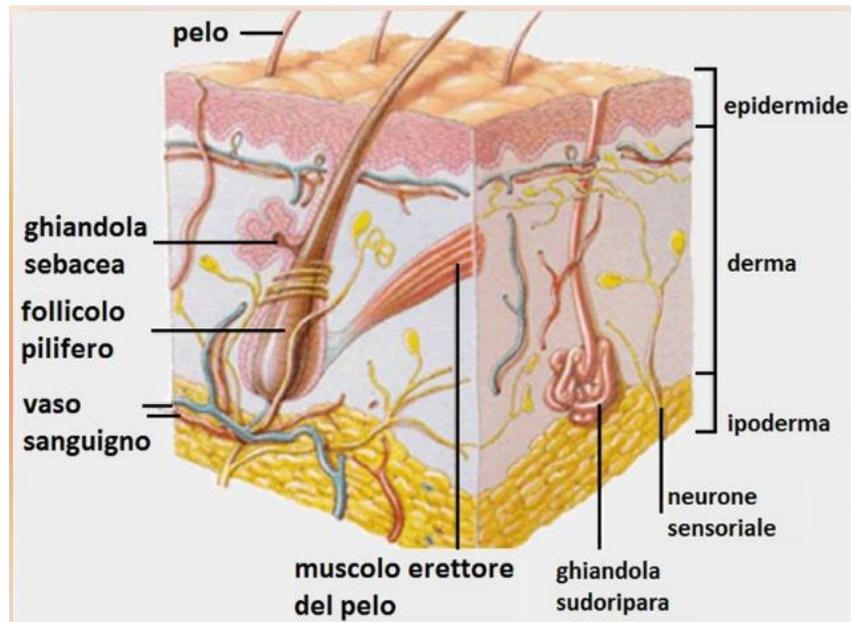


Figura 29. Rappresentazione delle principali strutture anatomiche della cute.

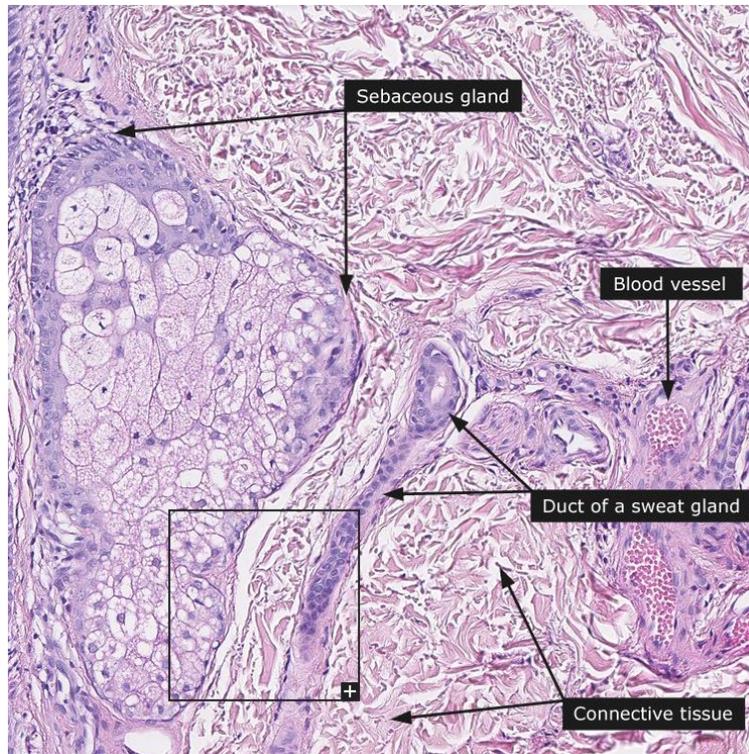


Figura 30. Ingrandimento delle strutture annesse alla cute presenti nel derma ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

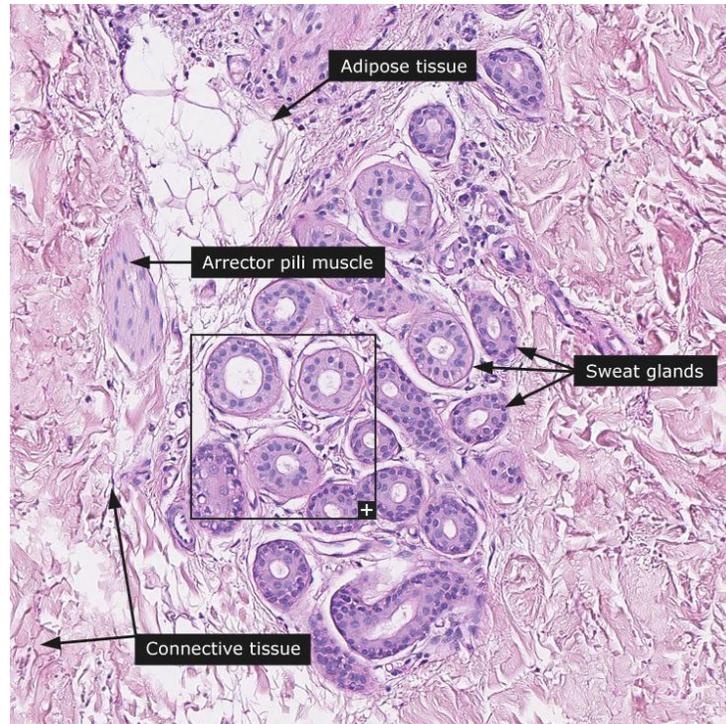


Figura 31. Ingrandimento di strutture annesse alla cute presenti nel derma ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue).

## CICATRICE CUTANEA E CHELOIDE

A seguito di ferita cutanea, dopo la prima fase infiammatoria, nella seconda settimana, si assiste alla scomparsa dell'edema, dell'infiltrato leucocitario e dei neovasi. Il tessuto di granulazione si trasforma in una cicatrice chiara avascolare, formata da fibroblasti affusolati, collagene denso, frammenti di tessuto elastico e altre componenti della matrice extracellulare. Gli annessi cutanei distrutti non vengono ripristinati e dopo un mese circa dal danno la cicatrice è formata da tessuto connettivo privo di infiltrato infiammatorio e rivestito da epidermide intatta. Un aspetto patologico della formazione della cicatrice consiste nell'eccessiva produzione di componenti della matrice connettivale (cicatrice ipertrofica o cheloide). L'eziologia del cheloide non è completamente nota però esso è spesso associato a ustioni o traumi che abbiano interessato gli strati profondi del derma (Fig. 32)

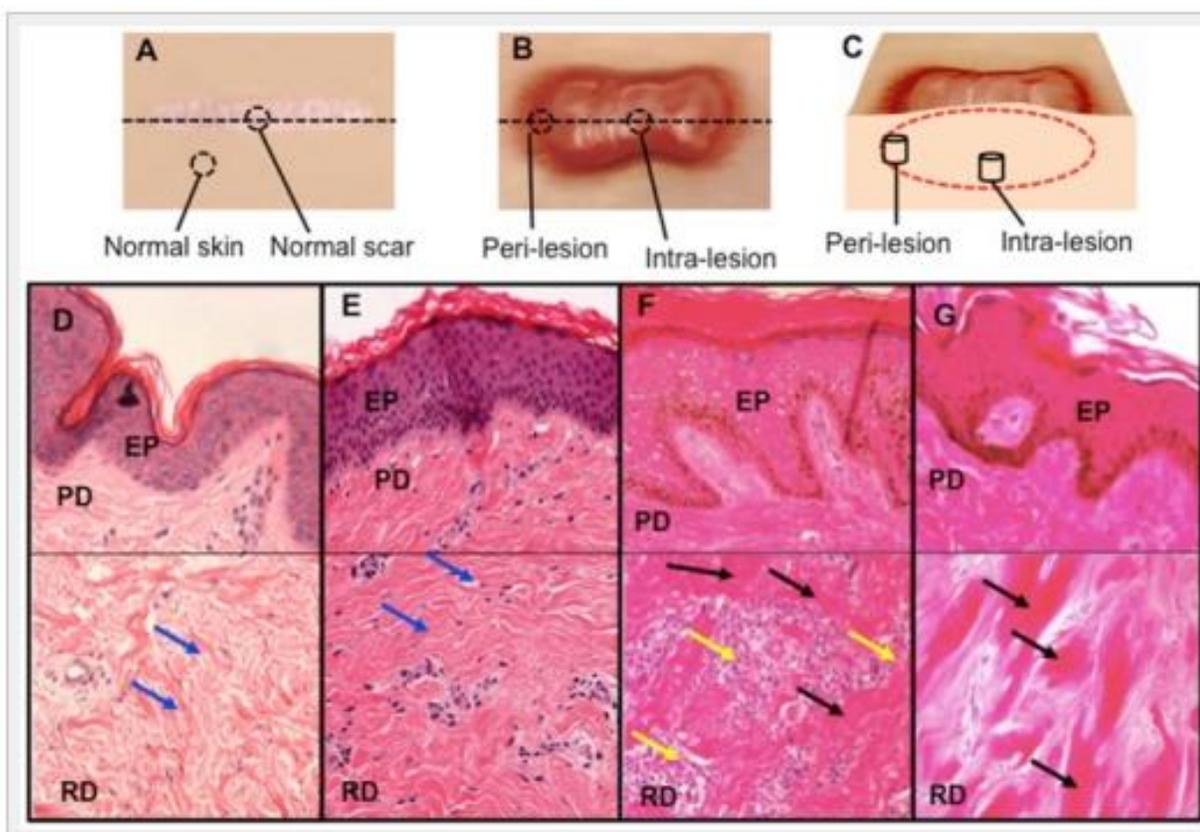


Figura 32. Aspetti microscopici della cicatrice e del cheloide. Localizzazione di biopsia cutanea da controlli sani con cicatrice normale (A) e pazienti cheloidi (B, C). D. Colorazione H&E rappresentativa della sezione di tessuto dalla pelle normale che indica deposizione ondulata a bassa densità di collagene (freccie). E. Colorazione H&E rappresentativa della sezione tissutale da una normale cicatrice con collagene più compatto e infiltrato infiammatorio. F. Colorazione H & E rappresentativa di una sezione di tessuto cheloide peri-lesionale che mostra un'epidermide iperplastica e maggiore infiltrazione cellulare (freccia gialla) e deposito di fasci di collagene ialinizzato nel derma (freccia nera). G. Colorazione H&E rappresentativa di una sezione di tessuto cheloide intra-lesionale che indica una deposizione di fasci di collagene ialinizzato compatto denso nel derma (freccia nera). EP = epidermide, PD = derma papillare, RD = derma reticolare. Tutte le microfotografie H&E (D-G) sono state ottenute con ingrandimento 200x.

## PROSTATA NORMALE

Il ruolo biologico della prostata è quello di accumulare lentamente e espellere rapidamente piccoli volumi di fluido seminale, che forma una componente del seme necessario per la normale funzione riproduttiva del maschio. La normale prostata umana è un organo composito che include sia le ghiandole prostatiche che uno stroma non ghiandolare (Fig. 33).

La prostata è composta da quattro distinte regioni ghiandolari in cui la zona periferica comprende il 70% e la zona centrale il 25% della massa della prostata. La componente ghiandolare della prostata è composta da condotti e acini, che sono morfologicamente identici e sembrano entrambi condividere la medesima funzione esocrina. L'intero sistema ghiandolare è rivestito da un epitelio colonnare pseudostratificato con cellule secretorie (Fig. 34). La dimensione e la struttura di questi elementi ghiandolari sono differenti nelle diverse zone della prostata. Come per gli altri organi ghiandolari, le cellule secretorie in tutta la prostata sono separate dalla membrana basale e dallo stroma da uno strato di cellule basali. I componenti non ghiandolari della prostata comprendono lo sfintere pre-prostatico, lo stroma fibromuscolare, la capsula, i vasi sanguigni e le innervazioni. Lo stroma fibromuscolare specifico è composto da grandi fasci compatti di cellule muscolari lisce disposti in un orientamento casuale e spesso separati da fasce di tessuto fibroso denso.

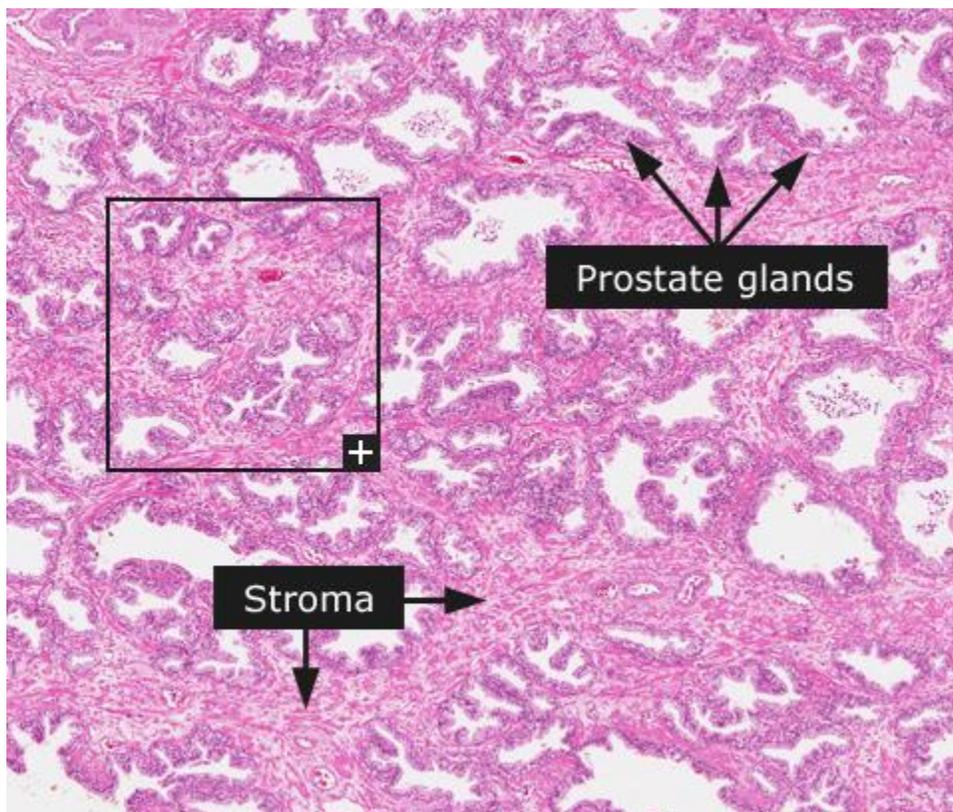


FIGURA 33. Aspetto microscopico della ghiandola prostatica, con l'indicazione della componente ghiandolare e stromale ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) > dictionary > normal tissue)

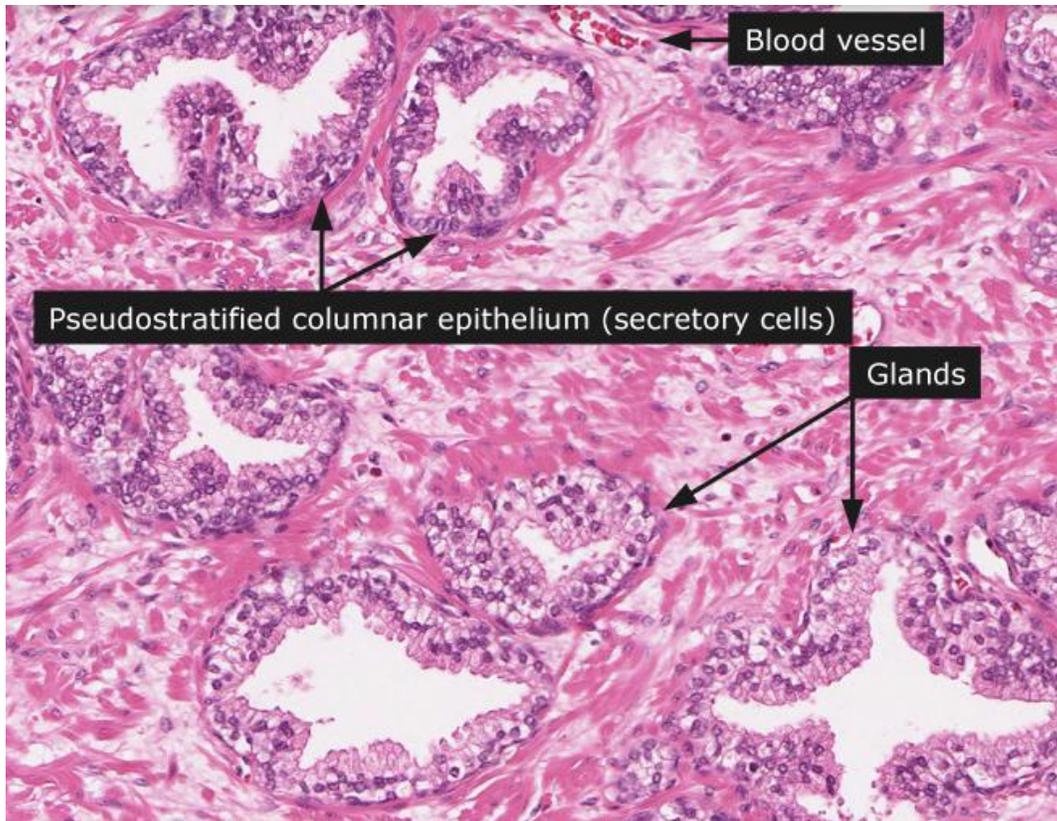


FIGURA 34. Ingrandimento di tessuto prostatico che mostra la struttura pluristratificata dell'epitelio ghiandolare (www.proteinatlas.org > dictionary > normal tissue).

## CANCRO DELLA PROSTATA

Ancora oggi la diagnosi definitiva di cancro viene effettuata tramite analisi istopatologica. Le principali caratteristiche microscopiche che vengono prese in considerazione sono grado di differenziamento, tasso di crescita, invasione locale e metastasi. Il grado di differenziazione si riferisce alla somiglianza morfologica e funzionale tra le cellule parenchimali neoplastiche e le corrispondenti cellule normali. L'anaplasia è la perdita di differenziazione di un tessuto e aiuta a distinguere un tumore maligno (anaplastico) da un tumore benigno (differenziato). L'anaplasia è associata a specifici cambiamenti morfologici

- pleomorfismo: morfologia eterogenea di nucleo e cellule

- Anomalie morfologiche nucleari: il rapporto nucleo citoplasma aumenta avvicinandosi al valore 1:1, il nucleo è ipercromatico con una disposizione anomala "a chiazze".

- mitosi: spesso si assiste alla presenza di un numero di figure mitotiche maggiore rispetto al tessuto di origine

- perdita della polarità: le cellule anaplastiche non dimostrano un orientamento uniforme e crescono in maniera disorganizzata

I caratteri anaplastici non sono necessariamente tutti presenti e tendono a manifestarsi in maniera più evidente con la progressione della malattia. Per questo motivo per molti tumori il grado di anaplasia è usato anche per

scopi prognostici. Per il cancro della prostata viene adottato un sistema di descrizione della neoplasia basato sulla scala di Gleason (Donald Gleason 1966) che prende in considerazione la perdita della normale architettura ghiandolare del tessuto prostatico. Il punteggio di Gleason deriva dalla somma di due valori assegnati rispettivamente al grado di differenziamento prevalente e al grado di differenziamento minore. Il differenziamento riceve un punteggio da 1 a 5 con 5 che rappresenta il grado anaplastico maggiore (Fig. 35-37).

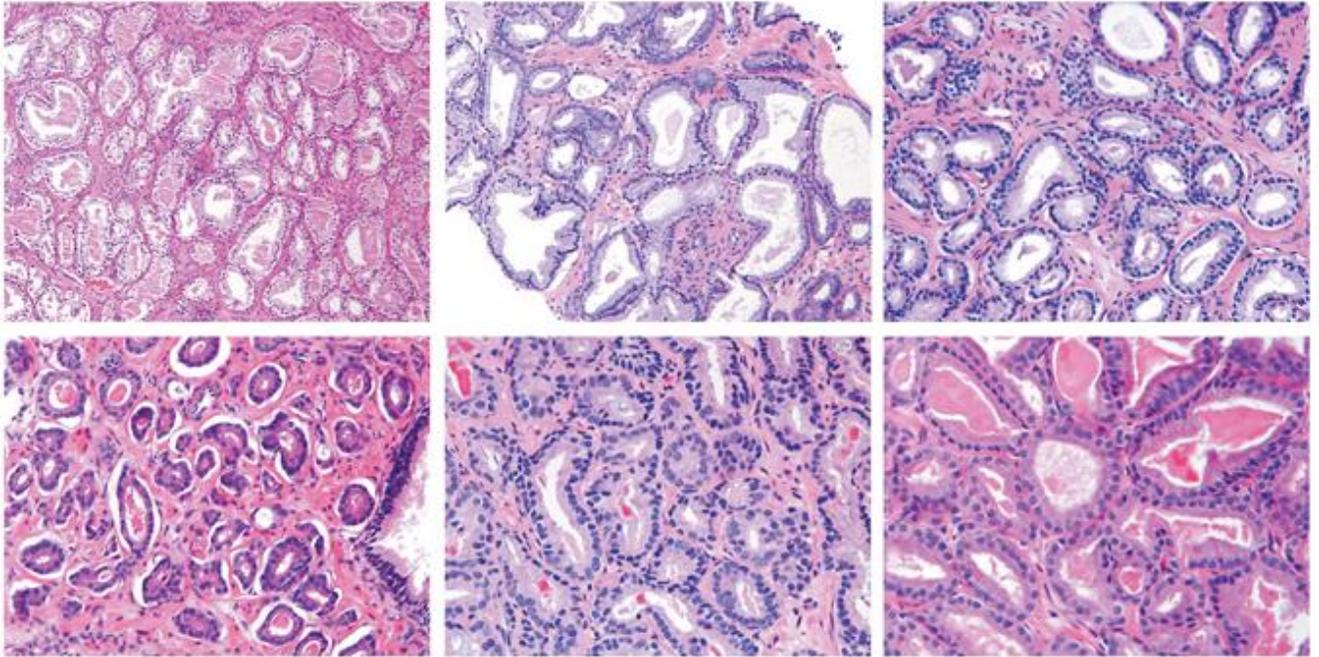


Figura 35. Esempi di aspetto microscopico di carcinoma prostatico con punteggio di Gleason 1-3. Si possono ancora distinguere le ghiandole, ma queste sono molto variabili in dimensioni e strettamente ravvicinate tra loro. Nel punteggio 3 si vedono ghiandole piccole con perdita del lume.

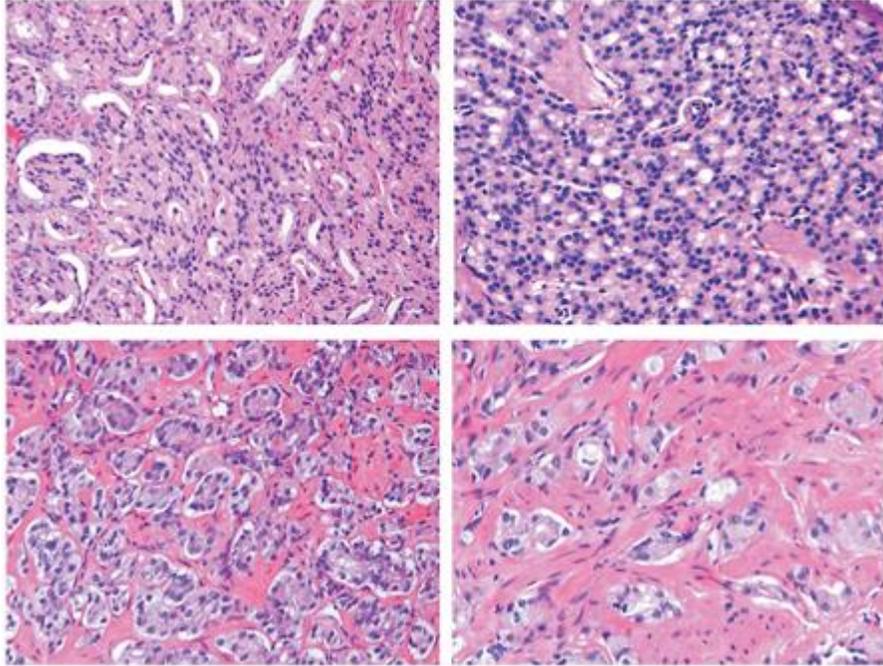


Figura 36. Esempi di carcinoma prostatico di grado Gleason 4. Le ghiandole sono difficilmente individuabili e quando presenti sono fuse tra loro.

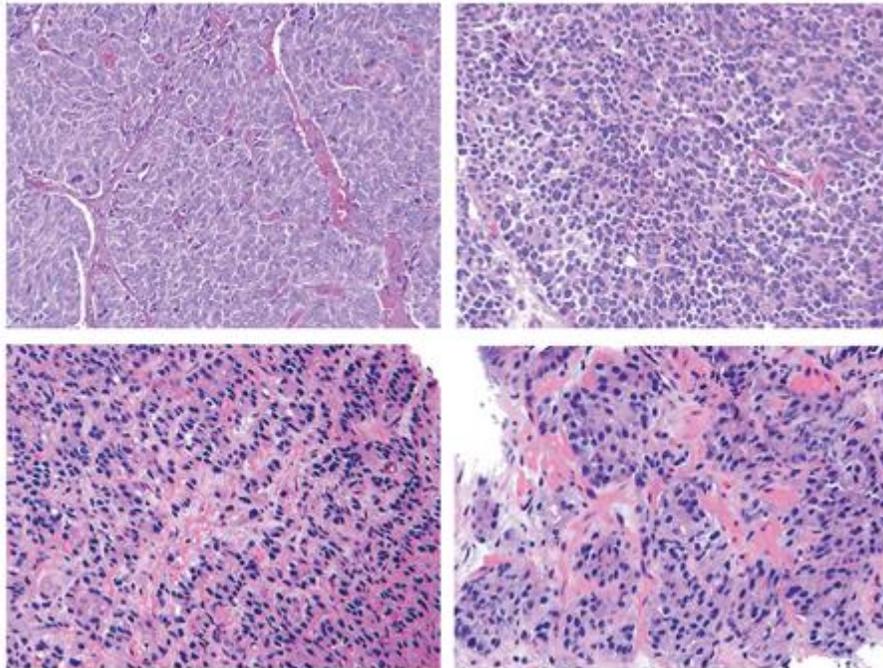


Figura 37. Esempi di carcinoma prostatico di grado Gleason 5. La massa tumorale è completamente anaplastica con formazione di cordoni o rosette di tessuto parenchimale compatto o inframezzato da tessuto fibrotico.

## Milza normale e linfoma

La milza si trova all'interno della cavità addominale sul lato superiore sinistro. Una milza normale pesa circa 150 grammi e misura circa 10 cm di lunghezza. Ha un ricco apporto di sangue e filtra alti volumi di sangue. Nel processo di filtraggio è in grado di rilevare gli antigeni e selezionare i globuli rossi danneggiati e vecchi e le piastrine per la distruzione. La milza è costituita da una polpa rossa e una polpa bianca all'interno di un reticolo di fibre reticolari racchiuso da una capsula di tessuto connettivo denso. Dalla capsula, le trabecole del tessuto connettivo si estendono nell'organo. Le trabecole formano un percorso per i rami dell'arteria splenica, da cui le arterie più piccole (arterie centrali) si diramano per entrare nella polpa (Fig. 38).

I principali costituenti della milza, la polpa bianca e rossa, formano due unità funzionalmente e morfologicamente differenti. La polpa bianca è costituita da tessuto linfatico e controlla il sangue in arrivo per sondare le sostanze nocive. L'eterocromatina densamente compatta dei nuclei dei linfociti è responsabile della colorazione blu scuro osservata quando le sezioni della milza normale sono colorate con H&E. La polpa bianca ha un'anatomia tipica degli organi linfoidei periferici fatta eccezione per la presenza di un'arteria centrale (Fig. 39). Intorno o nei pressi dell'arteria centrale si può quindi osservare la caratteristica struttura del follicolo. Aggregazioni di linfociti, principalmente cellule T, avvolgono le arterie centrali in una guaina linfatica periarteriosa (PALS). I linfociti B si posizionano nella zona di mantello che appare più scura e che segna il confine con la polpa rossa. Tra la polpa rossa e la polpa bianca c'è una regione detta marginale che si colora meno intensamente rispetto alla regione ricca di linfociti B del mantello e che contiene numerosi macrofagi. La polpa rossa filtra il sangue per individuare globuli rossi e piastrine danneggiati e vecchi. Le cellule selezionate per la disgregazione sono fagocitate da macrofagi splenici. L'abbondanza di globuli rossi nella polpa rossa è responsabile per la colorazione rossa eosinofila osservata quando è colorata con H&E. La polpa rossa è costituita da corde spleniche e seni splenici. Un reticolo di cellule e fibre reticolari, insieme a cellule dendritiche, macrofagi, una quantità relativamente minore di cellule linfatiche e un gran numero di globuli rossi costituiscono le corde spleniche. I rami delle arterie centrali penetrano nella polpa rossa dove si diramano ulteriormente in piccoli capillari rivestiti di macrofagi. All'interno dei cordoni splenici, i globuli rossi sono esposti ai macrofagi e possono essere selezionati per la fagocitosi.

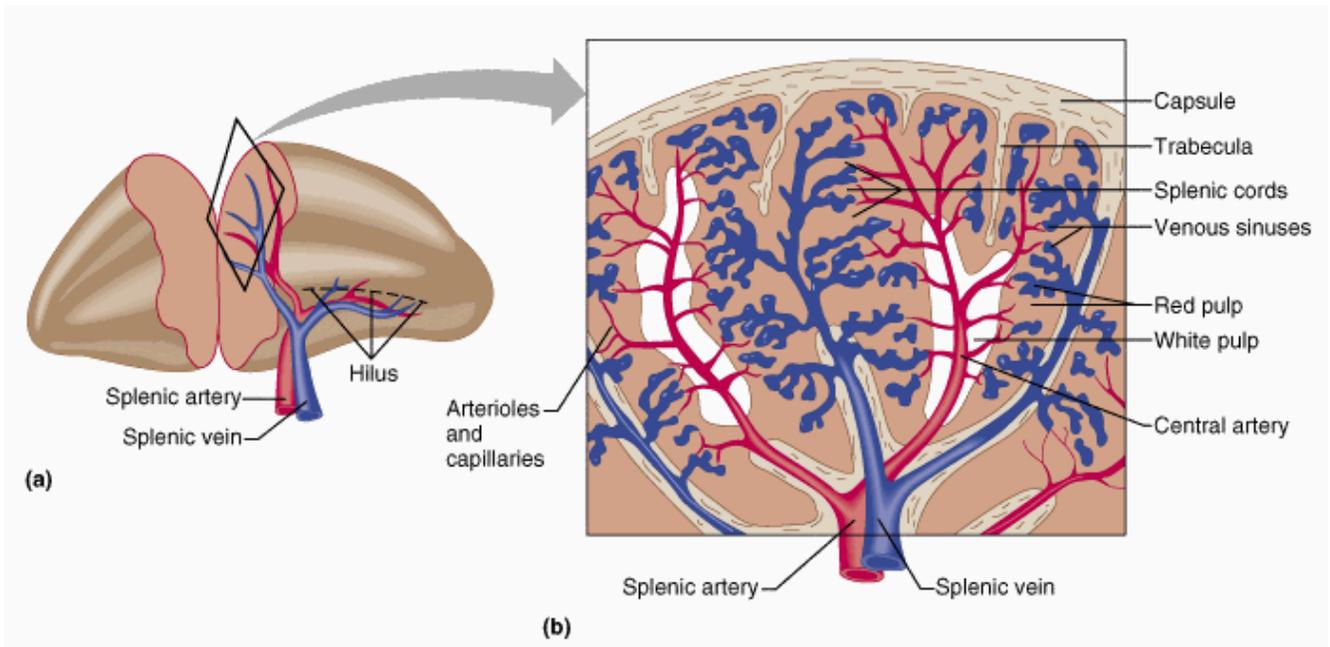


Figura 38. Schema rappresentativo dell'anatomia della milza

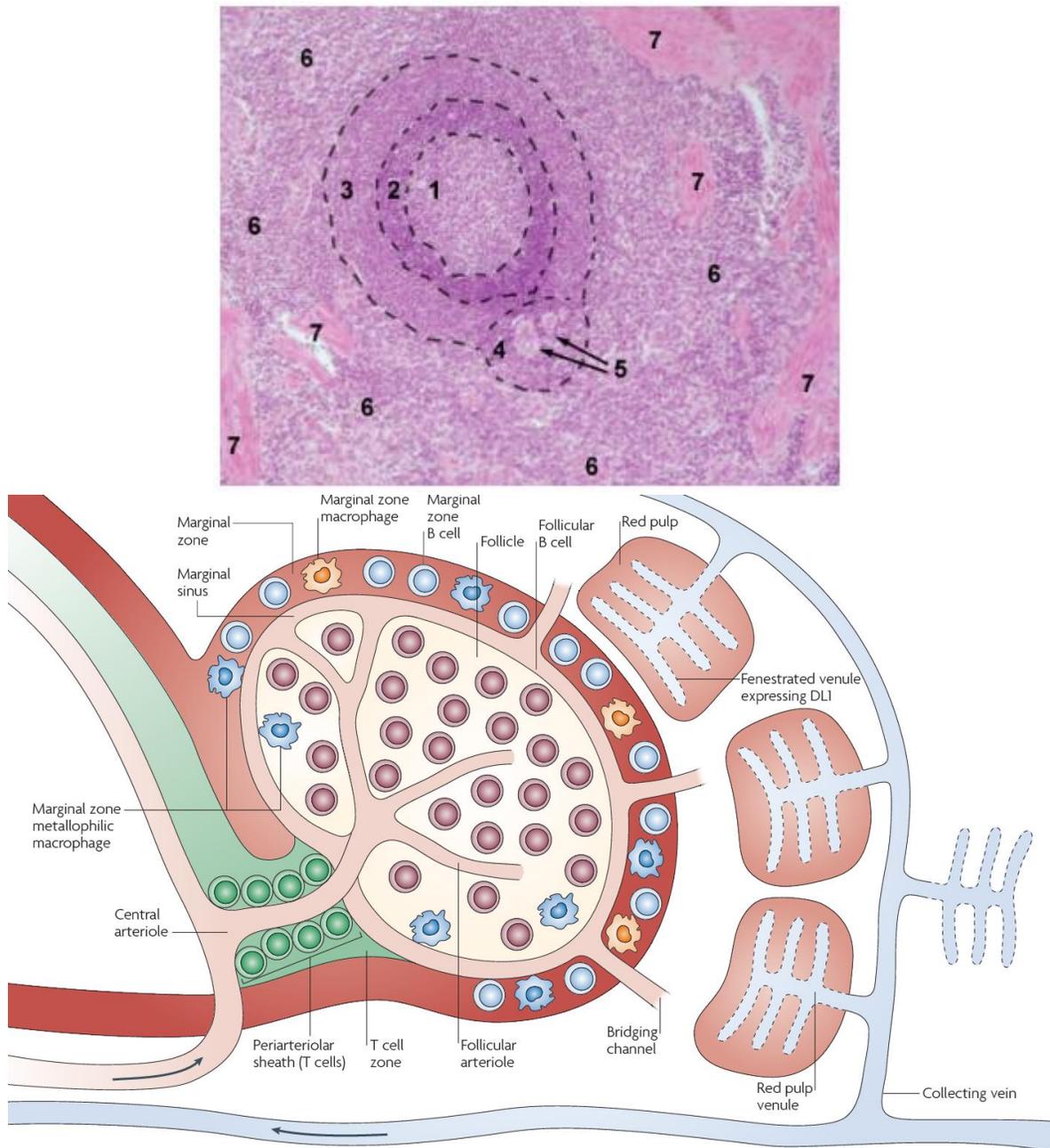


Figura 39. Struttura microscopica della milza con descrizione del follicolo. In alto: aspetto microscopico dopo colorazione con H&E: 1-Centro germinale; 2-mantello (zona linfociti B); 3-zona marginale; 4-zona periarteriosa; 5-arteriole centrali; 6- polpa rossa; 7-trabecole. In basso: schema che descrive la localizzazione delle cellule nelle varie zone del follicolo.

La milza è frequentemente sede di manifestazioni patologiche a carico del sistema immunitario, con i linfomi che interessano la milza come sede secondaria con elevata incidenza. Con il termine linfoma si indica un tumore che interessa sistema linfatico e, più precisamente, i linfociti. Le forme neoplastiche dei linfociti possono localizzarsi nella milza, nel timo e nel midollo osseo, ma anche gli altri organi. Le cellule tumorali perdono completamente le caratteristiche della cellula di origine e, al microscopio sono facilmente riconoscibili perché assumono caratteristiche peculiari (cellule di grandi dimensioni, spesso binucleate). La diagnosi richiede l'asportazione chirurgica del tessuto patologico (solitamente un linfonodo) e il successivo esame istologico: l'aspetto istologico è del tutto particolare: la massa tumorale non è costituita dall'esclusivo accumulo di cellule patologiche, ma da una moltitudine di cellule infiammatorie normali fra le quali si osserva una piccola quota (2-3%) di cellule malate, dette cellule di Reed – Sternberg o cellule di Hodgkin. Solitamente i linfomi primari della milza sono rari. Il linfoma della zona marginale della milza è definito come un tumore dei linfociti B che si manifesta come proliferazione di piccole cellule che circondano e rimpiazzano la polpa bianca (Fig. 40).

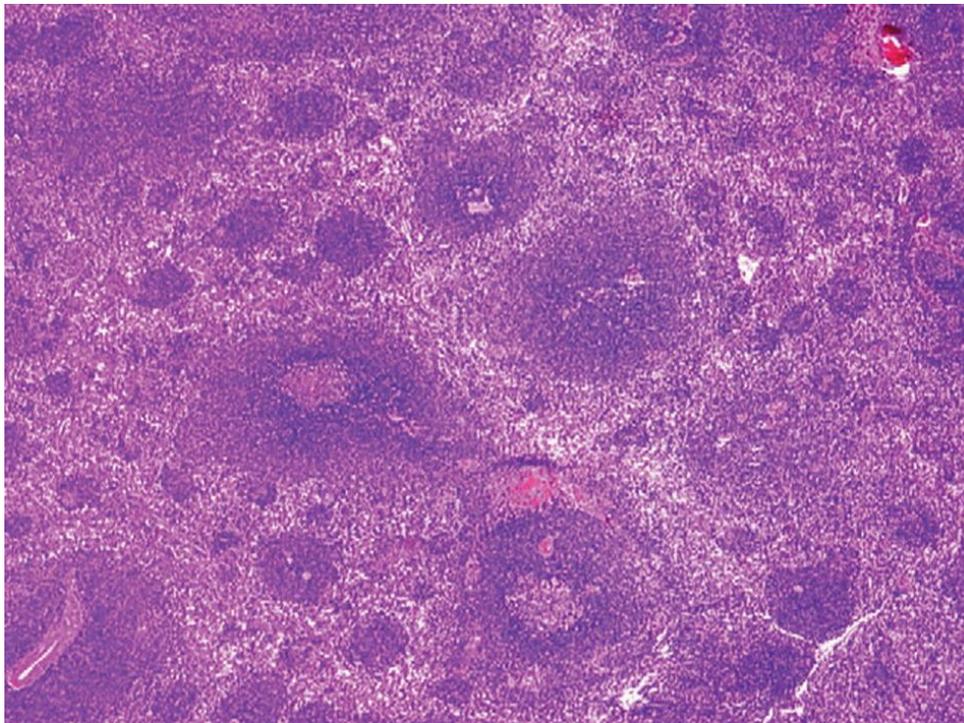


Figura 40. Linfoma della zona marginale: si può osservare infiltrazione della polpa bianca da parte di cellule con una intensa colorazione basica nella zona marginale del follicolo. Sono presenti infiltrazioni linfocitarie anche nella polpa rossa.