

INDICE

SCHEDE DI APPROFONDIMENTO - LEGENDA

■ FATTORI CHIAVE

■ RADIOLOGIA

■ STUDIO DI UN CASO CLINICO

■ BASI DI BIOLOGIA

■ STORIA

PREFAZIONE ALL'EDIZIONE ITALIANA	XI
PREFAZIONE ALL'EDIZIONE INGLESE	XIII

PARTE A

SALUTE, MALATTIA E APPROCCIO MEDICO

INTRODUZIONE

CHE COS'È LA SALUTE, CHE COS'È LA MALATTIA	2
---	---

CAPITOLO 1

LE PRINCIPALI CAUSE DI MALATTIE UMANE	6
---------------------------------------	---

1 CAUSE FISICHE	7
1.1 Scenario clinico L'assideramento	7
2 CAUSE CHIMICHE	9
■ Inquinanti dell'aria	11
2.1 Asbestosi e danno polmonare	12
3 CAUSE STRUTTURALI	12
4 QUALI SONO LE MALATTIE PIÙ IMPORTANTI OGGI?	14
5 AGENTI BIOLOGICI COME CAUSA DI MALATTIE	14
5.1 Tassonomia	15
5.2 Protozoi	17
5.3 Elminti	18
5.4 Funghi	18
5.5 Prioni ed encefalopatie spongiformi trasmissibili	18
6 CONDIZIONI PRO-INFIAMMATORIE	19
6.1 Celiachia: predisposizione genetica e ipersensibilità	20
7 MALATTIE DELL'ALIMENTAZIONE	20
■ Celiachia	22

8 CAUSE GENETICHE DELLE MALATTIE	26
8.1 Incidenza	26
■ Cromosomi, DNA e geni	28
8.2 Come può un'anomalia genetica essere responsabile di una malattia?	29
8.3 Come si genera un'anomalia genetica?	30
■ Mutazioni ed epigenetica	34
■ Sindrome di Down	36
■ Il ruolo dell'imaging medico nell'identificazione di malattie prenatali	37

CAPITOLO 2

I MECCANISMI PIÙ COMUNI DI MALATTIA	39
-------------------------------------	----

1 INTRODUZIONE	39
■ Frederick Sanger	42
2 EFFETTI GENETICI SULL'EMBRIONE	42
■ Genetica dello sviluppo	44
3 EFFETTI GENETICI SULLA BIOCHIMICA	44
3.1 Depositi cellulari e tissutali	44
■ Emocromatosi	46
■ Fattori di rischio per le proteinopatie	46
4 EFFETTI GENETICI SUL SISTEMA IMMUNITARIO	47
4.1 Generazione della diversità anticorpale	47
■ Mutazioni puntiformi e ipermutazioni somatiche	47
■ Episodi di dispnea	48
5 GENETICA MOLECOLARE NEL CANCRO	48
6 DANNO CELLULARE E MORTE CELLULARE	48
6.1 Scenario clinico Ictus	48
■ Ictus	49
6.2 Alterazioni biochimiche intracellulari	50
7 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE ALTERAZIONI CELLULARI	53
■ Steatosi epatica	56
■ Fattori coinvolti nella steatosi epatica	56
8 LA NECROSI	56

8.1	Necrosi coagulativa	57
8.2	Necrosi colliquativa	58
8.3	Necrosi caseosa	58
8.4	Altri tipi di necrosi	58
9	L'APOPTOSI E L'AUTOFAGIA	60
9.1	La morte cellulare ha un'utilità?	61
10	MALATTIE DEGENERATIVE E INVECCHIAMENTO	67
■	Cambiamenti fisiologici dell'invecchiamento	67
■	Cambiamenti strutturali e biochimici dell'invecchiamento cellulare	68
10.1	Amiloidosi	68
	<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	68
■	Osteoporosi	69
11	MECCANISMI DI DANNO NELLE INFEZIONI	71
11.1	Endotossine ed esotossine	71
11.2	Esotossine batteriche	71
■	John Snow e la fonte pubblica di Broad Street	73
11.3	Resistenza agli antibiotici	75
11.4	Danno diretto da virus	76
12	LE IPERSENSIBILITÀ	79
12.1	Reazioni di ipersensibilità di tipo I: anafilassi	80
12.2	Reazione di ipersensibilità di tipo II: citotossicità mediata da anticorpi	81
12.3	Reazioni di ipersensibilità di tipo III: mediata da immunocomplessi	82
12.4	Reazioni di ipersensibilità di tipo IV: mediata da cellule	84

PARTE B

LA DIFESA CONTRO LA MALATTIA

INTRODUZIONE

IL RUOLO DELL'EPIDEMIOLOGIA NELLA MALATTIA		88
■	Recettori per l'HIV	88
1	LE ORIGINI DELL'AIDS	89
■	La scoperta dell'HIV	89
2	IN CHE MODO L'HIV CAUSA L'AIDS?	90
■	L'HIV non si trasmette con le zanzare	90
3	AIDS	92
4	IMMUNITÀ NATURALE ALL'HIV	92

5	CHE COSA È STATO FATTO FINORA PER IL TRATTAMENTO DELL'AIDS?	92
■	Ferita da ago in operatori sanitari	92
6	L'HIV PUÒ ESSERE UTILE?	93

CAPITOLO 3

LA RISPOSTA ALLE INFEZIONI		95
1	PRINCIPALI VIE DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI	95
2	LE DIFESE FISICHE CONTRO LE INFEZIONI	96
2.1	La difesa immunitaria contro le infezioni	98
3	COME SFUGGONO I MICRORGANISMI ALLA PRIMA LINEA DI DIFESA	98
3.1	Cute	98
3.2	Tratto gastrointestinale	99
3.3	Tratto respiratorio	99
4	ALCUNE PERSONE SONO PREDISPOSTE PIÙ DI ALTRE ALLE INFEZIONI?	100
5	LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI	102
5.1	Trasformazione	102
5.2	Trasduzione	102
5.3	Coniugazione	103
5.4	Trasposoni	104
6	COME PREVENIRE O SUPERARE LA RESISTENZA BATTERICA	104
6.1	Scenario clinico Niente di nuovo?	105
7	COME I VIRUS DIVENTANO RESISTENTI AI FARMACI ANTIVIRALI	106

CAPITOLO 4

LA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA		108
1	CHE COS'È L'INFIAMMAZIONE?	108
■	John Hunter	109
■	Sequenza di eventi nella malattia acuta	110
2	QUAL È LA FISIOPATOLOGIA DIETRO AI SEGNI CLINICI DELL'INFIAMMAZIONE?	111
2.1	Il microcircolo	111
2.2	L'inizio dell'infiammazione acuta	111
2.3	Le cellule coinvolte nell'infiammazione	112
2.4	I mediatori chimici	115

2.5	Le alterazioni vascolari	118	■ Friedrich Schwann	160	
2.6	Forze patologiche nell'equilibrio dei fluidi	121	5.2	Sistema nervoso periferico	160
2.7	Gli eventi cellulari	122	5.3	Fegato	160
2.8	Fagocitosi	125	6	CHE COSA PUÒ ANDARE STORTO NEL PROCESSO DI GUARIGIONE?	160
■	Agenti che inducono l'espressione delle molecole di adesione leucocitaria	125	6.1	Fattori sistemici che interferiscono con un'efficace guarigione della ferita	162
3	MECCANISMI DI UCCISIONE BATTERICA	127	6.2	Fattori locali	162
3.1	Mediatori chimici	127	6.3	Problemi specifici per la riparazione delle ossa	164
4	GLI EFFETTI SISTEMICI DELL'INFIAMMAZIONE	136	6.4	Come migliorare la guarigione delle ferite	164
4.1	Le proteine della fase acuta	136	7	INFIAMMAZIONE CRONICA	164
■	Mediatori dell'infiammazione acuta	136	8	INFIAMMAZIONE CRONICA GRANULOMATOSA	165
■	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	138	8.1	Aspetti delle flogosi croniche aspecifiche e granulomatose	165
■	Tecniche di imaging e PUO	139	<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	167	
4.2	La polmonite lobare	140	■ Robert Koch	168	
4.3	Inibizione dell'infiammazione acuta	142	■ I postulati di Koch	169	
5	IPERTERMIE, FEBBRILI E NON FEBBRILI, E RISPOSTA ENDOCRINO-METABOLICA	143	9	TUBERCOLOSI	170
<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>		143	9.1	Tubercolosi primaria	172
5.1	La febbre	144	9.2	Scenario clinico Tubercolosi	172
5.2	La risposta endocrino-metabolica nella febbre	146	9.3	Tubercolosi secondaria	173
5.3	Metabolismo degli elettroliti nella febbre	147	10	SARCOIDOSI	175
5.4	Ipertermie non febbrili	147	■	Alcune cause di infiammazione granulomatosa	176
CAPITOLO 5			11	ALTRI TIPI DI MALATTIE CRONICHE GRANULOMATOSE	176
LA RISPOSTA INFIAMMATORIA CRONICA E IL PROCESSO DI GUARIGIONE		149	12	I MACROFAGI	177
1	GUARIGIONE E RIPARAZIONE DELLE FERITE	149	■	Il ruolo dei macrofagi nell'infiammazione cronica	177
1.1	Scenario clinico Trauma acuto	149	■	Prodotti dei macrofagi coinvolti nei danni tissutali	178
2	LA RIGENERAZIONE	150	12.1	I macrofagi in malattie specifiche	178
3	GUARIGIONE PER PRIMA E SECONDA INTENZIONE	152	■	Malattia epatica alcolica	179
3.1	Guarigione per prima intenzione	152	CAPITOLO 6		
3.2	Guarigione per seconda intenzione	152	L'INFIAMMAZIONE CRONICA E LA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA		
■	Tipi di fratture e trattamenti	154	1	INTRODUZIONE	181
3.3	Qual è l'aspetto della ferita a livello tissutale?	154	2	L'ORGANIZZAZIONE DEL TESSUTO LINFOIDE	183
4	GUARIGIONE DELLE FRATTURE	157	2.1	Scenario clinico Mal di gola da streptococco	186
5	GUARIGIONE DI ALTRI TESSUTI SPECIALIZZATI	159			
5.1	Tessuto nervoso centrale	159			

3	ORIGINE E RICIRCOLO DEI LINFOCITI T E B	187	■ Le piastrine	221	
4	LE CELLULE DENDRITICHE	188	2.2 Fattore 1 della triade di Virchow: alterazione dei costituenti del sangue	222	
5	LE OPSONINE UTILI ALLA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA	189	■ Cause congenite di trombofilia	222	
6	LA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA	190	2.3 Fattore 2 della triade di Virchow: modificazioni dell'endotelio	223	
6.1	L'immunità umorale	191	■ Cause principali del danno alle cellule endoteliali	223	
■	Trasduzione	194	2.4 Fattore 3 della triade di Virchow: alterazione del normale flusso sanguigno	224	
6.2	Il sistema MHC	197	■ Principali fattori che influenzano la formazione del trombo	225	
■	Esempi di superfamiglie delle immunoglobuline	198	■ Trombosi arteriosa e venosa	225	
6.3	Generazione di diversità nel sistema immunitario	198	2.5 Storia naturale e complicanze della trombosi	228	
6.4	Immunità mediata da cellule	200	3	EMBOLE	230
■	Cluster di differenziamento	201	3.1 Embolia polmonare	230	
7	LA TOLLERANZA	202	■ Dispnea ed emottisi	230	
8	MALATTIE AUTOIMMUNI	203	3.2 Il destino di un embolo	232	
8.1	Reazioni da ipersensibilità	205	■ Embolia polmonare	232	
■	Robert Graves	206	3.3 Embolia sistemica	233	
8.2	Il trapianto	206	3.4 Altre tipologie di emboli	233	
8.3	Malattia del trapianto contro l'ospite	207	4	COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA	234
■	Edward Jenner	207	4.1 CID: un approfondimento	236	
■	Anticorpi e vaccinazioni	208	<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>		
9	PROFILASSI IMMUNITARIA	209	5	LA FISILOGIA DELL'EMOSTASI: UN APPROFONDIMENTO	240
9.1	Immunizzazione attiva	209	<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>		
■	I vaccini più comuni	209	5.1 La fase vascolare	240	
■	Patogeni importanti per cui non esistono vaccini	210	■ Fase vascolare: la vasocostrizione	241	
9.2	Immunizzazione passiva	210	5.2 La fase piastrinica	242	

PARTE C

I DISORDINI CARDIOVASCOLARI

INTRODUZIONE

CARATTERISTICHE DEI DISORDINI CARDIOVASCOLARI

- Termini comuni nei disordini cardiovascolari 212
- William Harvey 215

CAPITOLO 7

OCCLUSIONI VASCOLARI E TROMBOSI

- 1 OCCLUSIONE VASCOLARE 216
- 2 TROMBOSI 217
 - 2.1 I meccanismi emostatici 217

CAPITOLO 8

ATEROSCLEROSI E IPERTENSIONE

- 1 INTRODUZIONE 264
 - 1.1 **Scenario clinico** Aterosclerosi 264
- 2 CHE ASPETTO HA UN VASO? 265

3.1	Sistema Rhesus (Rh)	335
3.2	Sistema Kell	336
4	TRASFUSIONI DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI	336
5	LE REAZIONI TRASFUSIONALI	337
5.1	Reazioni trasfusionali immediate di origine immunologica	337
5.2	Reazioni trasfusionali immediate di origine non immunologica	338
■	Reazioni trasfusionali	338
5.3	Reazioni ritardate di origine immunologica	339
■	Glucuronazione	339
5.4	Reazioni ritardate di origine non immunologica	340

PARTE D

FISIOPATOLOGIA ENDOCRINA E METABOLICA

CAPITOLO 11

LE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO: IL DIABETE MELLITO

<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	344	
1	LA FISIOLOGIA DEL CONTROLLO GLICEMICO	344
2	GLI ORMONI COINVOLTI NEL CONTROLLO GLICEMICO	345
3	IL DIABETE MELLITO	348
3.1	Classificazione del diabete mellito	348
3.2	Diabete mellito di tipo 1	348
3.3	Diabete mellito di tipo 2	349
3.4	Diabete mellito secondario	349
3.5	Diabete mellito della gravidanza	349
3.6	Ridotta tolleranza al glucosio	350
4	MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL DIABETE MELLITO	351
4.1	Complicanze metaboliche acute del diabete mellito	351
4.2	Complicanze croniche del diabete mellito	353
■	Il quadro clinico comune alle due forme di coma chetoacidotico e iperosmolare	353
■	Complicanze croniche del diabete mellito	355

CAPITOLO 12

LE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO PURINICO: LA GOTTA

<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	357	
1	GOTTA E IPERURICEMIA	357
2	GOTTA PRIMARIA E SECONDARIA	359
3	ASPETTI CLINICI DELLA GOTTA	359
3.1	Le fasi del processo	359
■	Superfici con carica negativa	360
3.2	Il dolore nella gotta	362
3.3	Gotta intercritica	363
3.4	Artrite gottosa cronica tofacea	363
4	TRATTAMENTO DIETETICO E FARMACOLOGICO	363

PARTE E

FISIOPATOLOGIA DEGLI EQUILIBRI IDROELETTROLITICO E ACIDO-BASE

INTRODUZIONE

I LIQUIDI CORPOREI E LA REGOLAZIONE DEL VOLUME IDRICO

<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	366	
1	I LIQUIDI CORPOREI	366
2	LA REGOLAZIONE DEL VOLUME IDRICO	368

CAPITOLO 13

LE ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO E ACIDO-BASE

<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	369	
1	LE ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO IDRICO	369
1.1	Gli edemi	369
2	LE ALTERAZIONI DEGLI ELETTROLITI	370
2.1	Sodio	370
2.2	Potassio	372
2.3	Calcio	373
3	LE ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE	374
3.1	Acidosi metabolica	376

3.2	Acidosi respiratoria	377
3.3	Alcalosi metabolica	377
■	Gli equilibri idroelettrolitici	378
3.4	Alcalosi respiratoria	378
3.5	Disordini acido-base misti	378

PARTE F

I DISORDINI DELLA CRESCITA CELLULARE

INTRODUZIONE

BREVE STORIA DEL CANCRO	380
--------------------------------	-----

CAPITOLO 14

ADATTAMENTI E TUMORI BENIGNI	382
-------------------------------------	-----

1	INTRODUZIONE	382
1.1	Scenario clinico Patologia della prostata	382
2	IPERPLASIA E IPERTROFIA	382
3	ATROFIA	384
4	METAPLASIA E DISPLASIA	384
■	Esempi di iperplasia e ipertrofia e relative cause	384
■	Cause di atrofia	384
5	I TUMORI BENIGNI	388
6	IPERPLASIA E IPERTROFIA A CONFRONTO CON I TUMORI BENIGNI	389

CAPITOLO 15

TUMORI MALIGNI	391
-----------------------	-----

1	INTRODUZIONE	391
1.1	Scenario clinico Nodulo mammario	391
2	CARATTERISTICHE CLINICHE DEI TUMORI MALIGNI	391
■	Sir James Paget	392
2.1	Indagine in ospedale	392
2.2	Quali sono le caratteristiche macroscopiche che contraddistinguono i tumori maligni?	393
2.3	Quali sono le caratteristiche microscopiche che contraddistinguono i tumori maligni?	393

■	Aneuploide	395
■	Referto patologico	397
2.4	Quali fattori influenzano la prognosi?	398
■	L'uso della diagnostica per immagini per la stadiazione del cancro	402
3	CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI	402
■	Tumore dell'esofago	404

CAPITOLO 16

CHE COSA CAUSA IL CANCRO?	405
----------------------------------	-----

1	EPIDEMIOLOGIA DEL CANCRO	405
2	IL CANCRO COME MALATTIA GENETICA	405
3	FATTORI DI RISCHIO PER IL CANCRO	406
3.1	Età	406
3.2	Fattori genetici	406
3.3	Fattori geografici ed etnografici	406
3.4	Agenti ambientali	407
3.5	Agenti cancerogeni	408
■	Thomas Hodgkin	412
■	Esempi di carcinogeni chimici e dei tipi tumorali associati	414
4	RIEPILOGO	415
■	Principali fattori eziologici coinvolti nella formazione di un tumore	415
■	Evoluzione rapida e morte	415

CAPITOLO 17

GENETICA MOLECOLARE DEL CANCRO	416
---------------------------------------	-----

1	INTRODUZIONE	416
2	LA CITOGENETICA	416
3	ONCOGENI	418
4	IN CHE MODO GLI ONCOGENI PROMUOVONO LA PROLIFERAZIONE CELLULARE?	419
4.1	Mutazioni puntiformi	419
■	Differenze principali tra oncogeni dominanti e geni oncosoppressori	419
4.2	Riarrangiamenti e traslocazioni geniche	420
4.3	Amplificazioni	420
4.4	Delezioni	420
4.5	Espressione alterata	421

4.6	Oncogeni dominanti	421
4.7	Fattori di crescita e loro recettori	422
4.8	Trasduzione del segnale: proteine leganti il GTP	423
4.9	Oncoproteine nucleari	424
5	GENI ONCOSOPPRESSORI E ONCOGENI RECESSIVI	424
5.1	Come agiscono i geni oncosoppressori	425
6	RIPARAZIONE DEL DNA, APOPTOSI E TELOMERI	427
6.1	Riparazione del DNA	427
6.2	Apoptosi e cancro	430
6.3	Telomeri, telomerasi e cancro	430
6.4	I segni distintivi del cancro	432
7	QUALE CELLULA ORIGINA IL CANCRO IN UN TESSUTO?	432
8	IL MODELLO MULTIFASICO PER LA CANCEROGENESI	433
9	METODOLOGIA MOLECOLARE	434
9.1	Perdita di eterozigosi	434
9.2	Ibridazione genomica comparativa	434
9.3	Saggio di espressione (cDNA array)	435
9.4	Analisi proteomica	436
10	SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE	436
11	CONCLUSIONI	437

CAPITOLO 18

IL COMPORTAMENTO DEI TUMORI		438
1	CRESCITA TUMORALE	438
2	COME DIFFONDE UN TUMORE?	439
■	Possibili vie di diffusione del tumore	439

3	LA BIOLOGIA DELLA METASTASI	441
4	IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO	444

CAPITOLO 19

LA CLINICA DEI TUMORI		446
1	EFFETTI LOCALI	446
1.1	Compressione e ostruzione	446
1.2	Ulcerazione ed emorragia	446
1.3	Rottura e perforazione	448
1.4	Infarto	448
2	EFFETTI ENDOCRINI	449
■	Harvey Cushing	449
3	SINDROMI PARANEOPLASTICHE	450
4	EFFETTI GENERALI: LA CACHESSIA	450
	<i>di Lido Calorini e Mario Del Rosso</i>	450
■	Imaging funzionale e strutturale a confronto	451
■	Manifestazioni paraneoplastiche dei tumori	452
5	GESTIONE DEL CANCRO	454
5.1	Programmi di screening	454
5.2	Escissione locale	454
5.3	Radioterapia	454
5.4	Chemioterapia	455
5.5	Trattamento endocrino	455
5.6	Immunoterapia	455
5.7	Terapie basate sui meccanismi molecolari	455
5.8	Terapia genica	456
5.9	Trattamento palliativo	456
6	CONCLUSIONI	456
■	Cancro della cervice	457
EPILOGO		459
INDICE ANALITICO		460