Patologia generale &
Fisiopatologia generale

Testo fondato da
G.M. PONTIERI

VII Edizione a cura di
F. MAINIERO – R. MISASI – M. SORICE

COAUTORI:
G. Accardi, A. Aiello, E. Albano, P. Allavena, L. Altucci, A. Arcangeli, R. Bei, R. Benedetti, O. Bussolati, G. Cairo, A. Calogero, D.F. Calvisi, A. Cama, G. Candore, L. Caponi, M. Capri, V. Carafa, R. Cazzoli, E. Colombo, F. Curcio, V. De Dominicis, R. De Maria, E. Dejana, G.I. Dellino, A. Faggioni, F. Fazioli, E. Ferretti, P. Formisano, C. Franceschi, L. Frati, T. Garofalo, P. Giovannelli, F. Grignani, M.G. Lampugnani, M. Locati, F. Mainiero, L. Malaguarnera, W. Malorni, A. Mantovani, L. Masuelli, A. Migliaccio, S. Minucci, R. Misasi, R. Muraro, E. Ortona, G. Palumbo, A. Paolicchi, M. Parola, R.M. Pascale, M. Pavani, P.G. Pelicci, A. Perra, P. Pinton, G.M. Pontieri†, A. Porcellini, A.D. Procopio, A. Pugnaloni, G. Ragona, S. Recalcati, M.R. Rippo, R. Ronca, C. Ronchini, M. Rusnati, M.A. Russo, S. Salvioli, M. Sandri, A. Santoni, M. Santoro, I. Screpanti, M. Sorice, S. Sozzani, G. Stassi, M. Tafani

TOMO II

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore - Tutti i diritti sono riservati, inclusi quelli relativi a TDM (text and data mining), al training dell'intelligenza artificiale e/o di tecnologie similari.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo, compreso l'uso per TDM, training dell'intelligenza artificiale e/o tecnologie similari, o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'Editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'Editore e dell'Autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, benché siano stati compiuti tutti gli sforzi necessari per pubblicare dati e informazioni affidabili, l'Editore non si assume alcuna responsabilità legale per eventuali errori od omissioni contenuti in questo volume. Né l'Editore né gli Autori o Collaboratori possono ritenersi responsabili per qualsiasi conseguenza e/o per qualsiasi lesione o danno a persone, animali o cose derivanti dall'applicazione delle informazioni contenute in quest'opera. L'Editore desidera precisare che qualsiasi opinione espressa in questo libro dai singoli Autori o Collaboratori è personale e non riflette necessariamente il punto di vista/l'opinione dell'Editore. Le informazioni o le indicazioni contenute in questo libro sono destinate all'uso da parte di professionisti del settore sanitario e/o scientifico e sono fornite esclusivamente come integrazione del giudizio del medico o di altri professionisti, della loro conoscenza dell'anamnesi del paziente, delle istruzioni del produttore e delle linee guida appropriate. Qualsiasi informazione o consiglio su dosaggi, procedure o diagnosi deve essere verificata in modo autonomo sotto stretta sorveglianza specialistica e attenendosi alle istruzioni per l'uso e alle controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi. Questo libro non indica se un particolare trattamento sia appropriato o adatto a un determinato individuo. In ultima istanza, è responsabilità esclusiva del professionista sanitario formulare il proprio giudizio professionale, in modo da consigliare e trattare i singoli pazienti in modo adeguato.

Il nome di società o prodotti commerciali può corrispondere a ragioni sociali, marchi o marchi registrati ed è utilizzato esclusivamente per l'identificazione da parte del lettore e per la spiegazione dei concetti e dei case studies senza alcun intento pubblicitario o di utilizzo in violazione alla normativa vigente.

Si ringrazia il Prof. Presta per il contributo fornito alla stesura del Capitolo 10 della VI edizione, modificato e aggiornato dagli autori del Capitolo 10 della presente edizione.

ISBN 978-88-299-3683-0

Copyright © 2027 by Piccin Nuova Libraria S.p.A., Padova

www.piccin.it

Prefazione

Questa nuova edizione del manuale di *Patologia generale & Fisiopatologia generale* è dedicata alla memoria del Prof. Giuseppe Mario Pontieri, Maestro di Patologia Generale e riferimento scientifico e umano per tutti noi che abbiamo avuto il privilegio di essere suoi allievi.

Profondamente convinto del valore della ricerca di base, il Prof. Pontieri ci ha insegnato che lo studio della malattia non può prescindere dalla conoscenza rigorosa dei meccanismi patogenetici. La Patologia Generale ha sempre rappresentato il fulcro del suo insegnamento e della sua ricerca, fortemente ancorata alla sperimentazione e al rigore metodologico, dallo studio delle alterazioni molecolari e cellulari fino alle risposte integrate dell'organismo.

Il suo percorso accademico, sviluppatosi nelle Università di Palermo, Napoli e soprattutto Roma, dove fu Direttore dell'Istituto di Patologia Generale, ha dato origine a una scuola scientifica riconoscibile. In questa scuola siamo stati formati a considerare la Patologia Generale come la chiave interpretativa dei processi morbosi.

I manuali di Patologia Generale del Prof. Pontieri, pubblicati nel tempo dall'editore Piccin, hanno accompagnato generazioni di studenti di Medicina nello studio della disciplina, distinguendosi per coerenza metodologica e attenzione costante alla comprensione dei processi patogenetici. Questa nuova edizione si colloca nel solco di quella tradizione didattica, mantenendone l'impostazione concettuale e lo spirito formativo, pur aggiornando i contenuti alla luce delle attuali conoscenze scientifiche.

Dedicare questa edizione al Prof. Pontieri significa, per noi suoi allievi, rendere omaggio non solo allo scienziato e al docente, ma anche all'uomo di cultura e al Maestro che ha saputo coniugare rigore scientifico ed eleganza intellettuale, e che ha inciso in modo profondo e duraturo sul nostro essere ricercatori e sul nostro modo di insegnare la Patologia Generale.

Ci auguriamo che queste pagine possano continuare a stimolare negli studenti la curiosità scientifica e il desiderio di comprendere la complessità dei meccanismi patogenetici, nonché la consapevolezza del valore formativo della Patologia Generale nella costruzione del sapere medico.

Fabrizio Mainiero
Roberta Misasi
Maurizio Sorice

I-II Edizione a cura di G.M. PONTIERI
III-V Edizione a cura di G.M. PONTIERI, M.A. RUSSO, L. FRATI
VI-VII Edizione a cura di F. MAINIERO, R. MISASI, M. SORICE

Autori della VII Edizione

GIULIA ACCARDI
Ricercatore e Docente di Patologia Generale
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata
Università degli Studi di Palermo

ANNA AIELLO
Ricercatore e Docente di Patologia Generale
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata
Università degli Studi di Palermo

EMANUELE ALBANO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi del Piemonte Orientale

PAOLA ALLAVENA
Dipartimento di Immunologia e Infiammazione
Istituto Clinico Humanitas
Rozzano (Milano)

LUCIA ALTUCCI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli

ANNAROSA ARCANGELI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Firenze

ROBERTO BEI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

ROSARIA BENEDETTI
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli

OVIDIO BUSSOLATI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Parma

GAETANO CAIRO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

ANTONELLA CALOGERO
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di scienze e biotecnologie medico-chirurgiche
Sapienza Università di Roma

DIEGO F. CALVISI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia
Università degli Studi di Sassari

ALESSANDRO CAMA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Chieti-Pescara

GIUSEPPINA CANDORE
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata
Università degli Studi di Palermo

LAURA CAPONI
Professore Associato di Patologia Clinica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Università di Pisa

MIRIAM CAPRI
Professore Associato di Immunologia
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

VINCENZO CARAFA
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli

RICCARDO CAZZOLI
Department of Pathology
School of Biomedical Sciences
University of South Wales, Sydney

EMANUELA COLOMBO
Ricercatore e Docente di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

FRANCESCO CURCIO
Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Udine

VIRGINIA DE DOMINICIS
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

RUGGERO DE MARIA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ELISABETTA DEJANA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milano

GAETANO IVAN DELLINO
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ALBERTO FAGGIONI
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

FRANCESCA FAZIOLI
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

ELISABETTA FERRETTI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

PIETRO FORMISANO
Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

CLAUDIO FRANCESCHI
Professore Emerito di Immunologia
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

LUIGI FRATI
Professore Emerito di Patologia Generale –
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

TINA GAROFALO
Professore Associato di Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Benessere, Salute e Sostenibilità Ambientale
Sapienza Università di Roma

PIA GIOVANNELLI
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli

FRANCESCO GRIGNANI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Perugia

MARIA GRAZIA LAMPUGNANI
Ricercatrice IFOM, FIRC Istituto di Oncologia Molecolare, Mario Negri Milano

MASSIMO LOCATI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Milano

FABRIZIO MAINIERO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

LUCIA MALAGUARNERA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania

WALTER MALORNI
Centro di Ricerca per la Salute Globale
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ALBERTO MANTOVANI
Professore Emerito di Patologia Generale
Humanitas University, Rozzano (Milano)

LAURA MASUELLI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

ANTIMO MIGLIACCIO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli

SAVERIO MINUCCI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ROBERTA MISASI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

RAFFAELLA MURARO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Tecnologie Innovative
in Medicina & Odontoiatria
Università degli Studi di Chieti-Pescara

ELENA ORTONA
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità, Roma

GIUSEPPE PALUMBO
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e
Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ALDO PAOLICCHI
Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e
delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Università di Pisa

MAURIZIO PAROLA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino

ROSA M. PASCALE
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Sperimentali
Università degli Studi di Sassari

MARIANNA PAVANI
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

PIER GIUSEPPE PELICCI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ANDREA PERRA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Cagliari

PAOLO PINTON
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze mediche
Università degli Studi di Ferrara

GIUSEPPE MARIO PONTIERI†
Professore Emerito di Patologia Generale
Sapienza Università di Roma

ANTONIO PORCELLINI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ANTONIO D. PROCOPIO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona
INRCA-IRCCS, Ancona

ARMANDA PUGNALONI
Professore Associato di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

GIUSEPPE RAGONA
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

STEFANIA RECALCATI
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

MARIA RITA RIPPO
Professore Ordinario di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

ROBERTO RONCA
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

CHIARA RONCHINI
Genomica Clinica
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

MARCO RUSNATI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e
Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

MATTEO ANTONIO RUSSO
Già Professore Ordinario di Fisiopatologia Generale
Sapienza Università di Roma

STEFANO SALVIOLI
Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

MARCO SANDRI
Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università di Padova

ANGELA SANTONI
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

MASSIMO SANTORO
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e
Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli Federico II

ISABELLA SCREPANTI
Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

MAURIZIO SORICE
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

SILVANO SOZZANI
Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

GIORGIO STASSI
Professore Ordinario di
Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Medicina di Precisione
in Area Medica, Chirurgica e Critica
Università degli Studi di Palermo

MARCO TAFANI
Professore Associato
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

Indice generale

TOMO SECONDO

Capitolo 27 - Inquadramento molecolare della fisiopatologia 727

F. Curcio

27.1 Il concetto di malattia molecolare 727
27.2 L'oggetto della fisiopatologia molecolare 728
27.3 Fisiopatologia molecolare degli acidi nucleici 728
27.3.1 Patologia del DNA 730
27.3.2 Patologia del trascrittoma 731
MicroRNA come soppressori del tumore e oncogeni 732
27.3.3 Patologia dell'epigenetica 733
27.4 Fisiopatologia molecolare del proteoma 734
27.4.1 Modificazioni post-traduzionali 735
27.4.2 Effetti dell'alterazione del proteoma 735
27.5 Fisiopatologia molecolare delle meta-omiche 736
27.6 Fisiopatologia molecolare dei sistemi (Systems Pathophysiology) 739

Capitolo 28 - Fisiopatologia della termoregolazione: ipertermie e febbre 743

L. Frati

28.1 Definizioni e meccanismi generali 743
28.2 Differenze tra febbre e ipertermia 744
28.3 Patogenesi della febbre 746
28.3.1 Meccanismi generali della febbre 746
28.3.2 Pirogeni esogeni ed endogeni 746
28.3.3 Citochine pirogeniche e loro produzione 747
28.3.4 Febbre ipotalamica, tiroidea e altri tipi di febbre 747
28.3.5 Sindromi febbrili ereditarie 748
28.4 Aspetti clinici della febbre 749
28.4.1 Curva termica 749
28.4.2 Tipi clinici di febbre 750
Febbre continua della polmonite pneumococcica 750
Febbricola dell'adenomesenterite 750
Febbre remittente dell'endocardite batterica subacuta 750
Febbre erratica della cistite 751
Febbre ricorrente o periodica 751
Febbre ondulante 751
Altri tipi di febbre e influenze della terapia antibiotica sulla curva febbrile 752
28.5 Trattamento della febbre 752

Capitolo 29 - Alterazioni del metabolismo delle basi puriniche e degli aminoacidi 753

O. Bussolati

29.1 Alterazioni del metabolismo purinico 753
29.1.1 La gotta 753
29.1.2 Il metabolismo purinico e la sua regolazione 754
29.1.3 Trattamento renale dell'acido urico 755
29.1.4 Patogenesi delle iperuricemie 755
Iperuricemie da iperproduzione o da alimentazione ("metaboliche") 755
Iperuricemie da ridotta escrezione ("renali") 755
29.1.5 Patogenesi dell'attacco acuto gottoso 756
29.1.6 La sindrome di Lesch-Nyhan 756
29.1.7 La iperuricemia come fattore di rischio cardiovascolare 756
29.2 Alterazioni del metabolismo aminoacidico 756
29.2.1 Aminoacidopatie ereditarie: concetti generali 757
29.2.2 Esempi di aminoacidopatie ereditarie 757
Le iperfenilalaninemie (fenilchetonuria) 757
Altri difetti del catabolismo della fenilalanina: alcaptonuria, tirosinemie, albinismo 759
Iperossalurie 760
Difetti del ciclo dell'urea 760
Omocistinuria 761
29.3 Alterazioni geneticamente determinate del trasporto di aminoacidi 762
29.3.1 Generalità 762
29.3.2 Esempi di difetti ereditari del trasporto di aminoacidi 763
Cistinuria 763
Intolleranza alle proteine con lisinuria (LPI) 764
Malattia di Hartnup 764
Cistinosi 764

Capitolo 30 - Fisiopatologia del metabolismo del ferro e dell'eme 767

G. Cairo, S. Recalcati

30.1 Il ruolo del ferro e l'importanza della regolazione dei suoi livelli 767
30.2 Una breve descrizione dell'omeostasi sistemica del ferro nell'uomo 768
30.3 Il metabolismo intracellulare del ferro 770
30.4 Le carenze di ferro: meccanismi patogenetici e conseguenze 771
30.5 Il sovraccarico di ferro: meccanismi patogenetici e conseguenze 772
30.6 Le porfirie 775
30.6.1 Porfiria acuta intermittente 776
30.6.2 Porfiria cutanea tarda 776
30.6.3 Protoporfiria 777

Capitolo 31 - Alterazioni del bilancio idroelettrolitico 779

G.M. Pontieri, R. Misasi

31.1 Distribuzione in compartimenti dell'acqua dell'organismo 779
31.2 Composizione dei fluidi dei compartimenti idrici 780
31.3 Il bilancio dell'acqua e degli elettroliti nell'organismo 782
31.4 Regolazione del bilancio idroelettrolitico 783
31.4.1 Ruolo del sistema nervoso autonomo 784
31.4.2 Ruolo dell'ormone antidiuretico (AVP o ADH) 784
31.4.3 Ruolo del sistema renina-angiotensina 785
31.4.4 Ruolo dell'aldosterone 788
31.4.5 Ruolo dell'ormone natriuretico atriale (ANP) 789
31.4.6 Ruolo del sistema nitrossidergico 790
31.4.7 Ruolo del sistema delle endoteline 791
31.4.8 Ruolo del sistema dopaminergico 791
31.5 Patologie da alterato bilancio idroelettrolitico 791
31.5.1 Disidratazione 791
31.5.2 Iperidratazione 792
31.5.3 Il diabete insipido 792
31.5.4 Polidipsia neurogena 792
31.5.5 Ipernatriemia ed iponatriemia 792
31.5.6 Iperkaliemia e ipokaliemia 797
31.5.7 Ipercalcemia ed ipocalcemia 799
31.5.8 Iperfosfatemia ed ipofosfatemia 801
31.5.9 Ipermagnesiemia ed ipomagnesiemia 802
31.5.10 Variazioni nella concentrazione ematica di alcuni anioni 803

Capitolo 32 - Alterazioni dell'equilibrio acido-base 805

G.M. Pontieri, R. Misasi

32.1 Introduzione 805
32.2 Aspetti fisiologici dell'equilibrio acido-base 809
32.2.1 Regolazione del pH da parte dei sistemi tampone 809
32.2.2 Principali sistemi tampone dell'organismo 810
32.2.3 Tampone bicarbonato e compensi d'organo 810
32.2.4 Regolazione respiratoria dell'equilibrio acido-base 811
32.2.5 Regolazione renale dell'equilibrio acido-base 813
32.2.6 Ruolo degli scambiatori ionici Na^+/H^+ nella regolazione del pH dei fluidi nel compartimento intracellulare 815
32.3 Alterazioni dell'equilibrio acido-base: acidosi ed alcalosi 815
32.3.1 Acidosi respiratoria 816
31.3.2 Alcalosi respiratoria 817
32.3.3 Acidosi metabolica 817
32.3.4 Alcalosi metabolica 819
32.3.5 Alterazioni miste dell'equilibrio acido-base 820

Capitolo 33 - Fisiopatologia della funzione renale 821

A. Arcangeli

33.1 Introduzione 821
33.2 Anatomia del rene 821
33.3 Fisiologia della funzione renale 824
33.4 Fisiopatologia del danno renale: gli adattamenti al danno renale 833
33.5 Danno renale acuto (insufficienza renale acuta) 837
33.6 La malattia renale cronica 839
33.6.1 Fisiopatologia della MRC 840
33.6.2 L'evento finale: l'End Stage Renal Disease (ESRD) e la sindrome uremica 842
33.7 Le principali malattie renali 842
33.7.1 Malattie del glomerulo 842
33.7.2 Malattia del rene policistico 850
33.7.3 Malattie tubulo-interstiziali 850
33.7.4 nefrolitiasi 851
33.7.5 Ostruzioni delle vie urinarie 852
33.7.6 Tumori 853
Tumori renali 853
Tumori a cellule di transizione 854
33.8 Dialisi 854
33.9 Trapianto renale 855

Capitolo 34 - Fisiopatologia generale respiratoria 857

A. Paolicchi, L. Caponi

34.1 Introduzione 857
34.2 Alterazioni degli scambi gassosi nell'alveolo 858
34.2.1 Alterazioni della ventilazione polmonare: iperventilazione ed ipoventilazione 859

34.2.2 Alterazioni della membrana alveolo-capillare 862
Aumento dello spessore della membrana alveolo-capillare 862
Riduzione della superficie della membrana alveolo-capillare 863
34.2.3 Alterazioni della perfusione alveolare 864
34.3 Alterazioni del trasporto ematico dei gas respiratori 864
34.3.1 Deficit del trasporto di ossigeno da alterazioni della perfusione polmonare 866
34.3.2 Deficit del trasporto di ossigeno da alterazioni ematologiche 866
34.4 Insufficienza respiratoria 867
34.4.1 Inquadramento generale e classificazione dell'insufficienza respiratoria 867
34.4.2 Insufficienza respiratoria ipossica 868
34.4.3 Insufficienza respiratoria ipoventilatoria (ipercapnico-ipossica) 868
34.4.4 Effetti sistemici dell'insufficienza respiratoria 869
Effetti generali dell'ipossia sui tessuti 869
Effetti generali dell'ipercapnia 872
Effetti generali dell'ipocapnia sui tessuti 872
34.5 Patogenesi dell'insufficienza respiratoria nelle principali patologie polmonari 873
34.5.1 Polmonite 873
34.5.2 Asma bronchiale 875
34.5.3 Malattie ostruttive croniche del polmone 877
34.5.4 Malattie interstiziali del polmone 878
34.5.5 Edema polmonare 879
34.5.6 Atelettasia polmonare 879
34.5.7 Trombosi ed embolia polmonare 880
34.5.8 Sindrome da sofferenza respiratoria acuta dell'adulto 880
34.5.9 Inquinamento ambientale e patologia polmonare 880
34.6 Considerazioni conclusive 881

Capitolo 35 - Fisiopatologia generale del cuore 883
M.A. Russo, M. Tafani

35.1 Introduzione 883
35.2 Fisiopatologia della dinamica del miocardio 887
35.2.1 La portata circolatoria 888
35.2.2 La riserva cardiaca 889
35.2.3 Il lavoro cardiaco in patologia 890
35.2.4 L'ipertrofia del miocardio 891
Generalità 891
Patologia cellulare del miocardio 892
Le basi molecolari della patogenesi delle ipertrofie 893
Perdita della funzione contrattile ed evoluzione verso lo scompenso 894
35.3 Malattie del pericardio 895
35.3.1 Emorragie intrapericardiche 895
Il tamponamento cardiaco 895
35.3.2 Pericarditi acute 895
35.3.3 Pericarditi croniche 896
35.4 Malattie del miocardio 896
35.4.1 Miocarditi 896
Miocarditi infettive 896
Miocarditi croniche immunoinfiammatorie 897
35.4.2 Cardiomiopatie ipertrofiche 897
35.4.3 Cardiomiopatie dilatative 899
Cardiomiopatie dilatative primarie 899
Cardiomiopatie dilatative secondarie 900
Cardiomiopatie dilatative tossiche 900
Cardiomiopatie dilatative disendocrine 901
Cardiomiopatie dilatative da disordini nutrizionali e dell'equilibrio elettrolitico 901
35.4.4 Cardiomiopatie restrittive 901
35.5 Malattie dell'endocardio 903
35.5.1 Endocardite reumatica 903
35.5.2 Endocarditi infettive 903
35.6 Vizi valvolari acquisiti 904
35.6.1 Stenosi mitralica 904
35.6.2 Insufficienza mitralica 904
35.6.3 Prolasso della mitrale 905
35.6.4 Vizi tricuspidali 905
35.6.5 Stenosi aortica 905
35.6.6 Insufficienza aortica 906
35.6.7 Vizi della polmonare 906
35.7 Le cardiopatie congenite 906
35.7.1 Comunicazioni patologiche tra le camere cardiache e tra i vasi 907
Difetti del setto interatriale 907
Difetti del setto interventricolare 908
Pervietà del dotto arterioso di Botallo 908
35.7.2 Malformazioni di tipo ostruttivo 908
Coartazione aortica 908
Stenosi della polmonare 908
Atresia della tricuspide 908
35.7.3 Comunicazioni anomale associate a difetti di tipo ostruttivo 908
Trilogia di Fallot 908
Tetralogia di Fallot 908
35.7.4 Trasposizione di grandi vasi 909
Trasposizione completa dell'aorta e della polmonare 909
Sbocco anomalo delle vene polmonari 909
35.8 Le aritmie 909
35.8.1 Definizione, classificazione e patogenesi 909
Classificazione e patogenesi generale 909
35.8.2 Aritmie sinusali 914
35.8.3 Extrasistolia 914
35.8.4 Tachicardie ectopiche 914
Tachicardie sopraventricolari 915
Tachicardie ventricolari 915
Tachicardie ventricolari gravi 916
35.8.4 Disturbi di conduzione 918
Disturbi della conduzione atrio-ventricolare 918
35.9 La cardiopatia ischemica 918
35.9.1 Patogenesi dell'ischemia miocardica 918
35.9.3 Angina pectoris 920
35.9.4 Infarto del miocardio 921
Eziologia e patogenesi 921
Il danno tissutale e cellulare nell'infarto 921

Danno ischemico o immediato: necrosi ed apoptosi 921
Danno post-ischemico o da riperfusione: necrosi, apoptosi, riparazione 922
Danno legato alla cicatrizzazione e al rimodellamento del miocardio 922
Estensione dell'infarto in relazione al calibro dei vasi. Malattia dei piccoli vasi e microinfarti 923
35.9.5 La morte improvvisa cardiaca 925
35.10 Insufficienza cardiaca o scompenso 925
35.10.1 Classificazione dell'insufficienza cardiaca o scompenso 926
35.10.2 Eziopatogenesi dell'insufficienza cardiaca 926
Ruolo della riduzione della portata circolatoria (il meccanismo anterogrado) 927
Ruolo della congestione venosa (il meccanismo retrogrado) 928
35.10.3 Forme particolari di insufficienza cardiaca 928
35.10.4 Scompenso cardiaco associato a danno di altri organi e tessuti 929

Capitolo 36 - Fisiopatologia delle cellule endoteliali 931

E. Dejana, M.G. Lampugnani

36.1 Anatomia funzionale 931
36.1.1 Caratteristiche generali 931
36.1.2 Le strutture adesive 934
La matrice extracellulare 934
Le giunzioni cellula-matrice: le integrine 935
Le giunzioni cellula-cellula 936
Le strutture di controllo della permeabilità para- e trans-cellulare 938
Le molecole di adesione per i leucociti 940
36.1.3 Le eterogeneità morfologiche e funzionali delle cellule endoteliali 941
I marcatori endoteliali 942
Endotelio linfatico 943
36.2 Funzioni specifiche delle cellule endoteliali 945
36.2.1 La modulazione del tono vascolare 946
36.2.2 La regolazione della coagulazione e della fibrinolisi 948
Le attività anti-trombotiche 948
Le attività pro-trombotiche 949
36.3 L'angiogenesi 950
L'angiogenesi tumorale 952
I progenitori endoteliali e la vasculogenesi nell'adulto 954

Capitolo 37 - Fisiopatologia del circolo e del sistema vasale 955

M.A. Russo, M. Tafani

37.1 Importanza del circolo 955
37.2 Emorragia 955
37.3 Iperemia attiva e passiva 957
37.4 Ischemia e infarto 958
37.5 Embolia o embolismo 960
37.6 Alterazioni della pressione arteriosa 960
37.6.1 Le ipotensioni 964
37.6.2 Shock 967
Patogenesi generale dello shock 967
Shock cardiogeno 969
Shock ipovolemico 971
Shock distributivo 971
Shock anafilattico 972
Shock neurogeno vasoparalitico o shock caldo 972
Shock settico 972
Shock ostruttivo 973
37.6.3 L'ipertensione arteriosa 973
Basi genetiche e molecolari dell'ipertensione arteriosa 973
Alterazioni della volemia nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa 974
Alcune ipertensioni secondarie 975

Capitolo 38 - Fisiopatologia dell'emostasi 979

P. Formisano, M.A. Russo

38.1 L'emostasi 979
38.2 La parete vascolare 979
38.3 Malattie emorragiche dipendenti da fattori vasali 980
Malattia di von Willebrand 980
Alterata produzione di prostaciclina e prostaglandine 981
Alterazioni del turnover della cellula endoteliale 981
Alterazioni delle altre componenti del vaso 981
38.4 Le piastrine 981
38.4.1 Origine e produzione 981
38.4.2 Ultrastruttura delle piastrine 981
Sistemi di membrane 981
Granuli piastrinici 982
Citoscheletro 983
38.4.3 Funzione e risposta piastrinica 983
Adesione e modificazione di forma delle piastrine 983
Risposta biochimica e degranulazione 985
Modulazione dell'aggregazione piastrinica 985
Piastrine e fattori della coagulazione 986
38.5 Malattie emorragiche dipendenti da alterazioni delle piastrine 986
38.5.1 Criteri di classificazione 986
38.5.2 Alterazioni genetiche dell'adesività delle piastrine 986
38.5.3 Alterazioni acquisite dell'adesività piastrinica 987
38.5.4 Alterazioni genetiche ed acquisite della modificazione di forma e dell'aggregazione primaria 987

38.5.5 Alterazioni genetiche della degranulazione e dell'aggregazione secondaria 989
38.5.6 Alterazioni acquisite della degranulazione e dell'aggregazione secondaria 990
38.5.7 Difetti di recettori per fattori della coagulazione 990
38.6 Piastrinopenie 990
38.6.1 Piastrinopenie da ridotta produzione o maturazione 990
38.6.2 Piastrinopenie da aumentata distruzione o perdita 990
38.6.3 Piastrinopenie da alterata distribuzione nell'organismo 992
38.6.4 Alterazioni piastriniche nelle sindromi mieloproliferative 992
38.7 La coagulazione 992
38.7.1 I fattori della coagulazione 992
38.7.2 Attivazione della coagulazione 993
38.7.3 Regolazione e controllo biochimico della coagulazione 995
38.8 Malattie emorragiche dipendenti da alterazioni della coagulazione 995
38.8.1 Deficienze genetiche della sintesi delle proteine coagulative 996
Emofilia A 996
Emofilia B 997
Emofilia C 997
38.8.2 Malattie emorragiche legate ad alterazioni acquisite della sintesi o dell'attività dei fattori della coagulazione 997
Deficienze acquisite dei fattori dipendenti dalla vitamina K 997
Deficienze dei fattori della coagulazione nelle malattie epatiche 997
Malattie emorragiche indotte da sostanze anticoagulanti 997
Inattivazione dei fattori della coagulazione da parte di specifici anticorpi neutralizzanti 998
38.9 Controllo della coagulazione e fibrinolisi 998
38.9.1 I componenti del sistema fibrinolitico 998
38.9.2 Meccanismo di azione della plasmina sulla fibrina e proprietà dei fibrinopeptidi 999
38.9.3 Malattie del sistema fibrinolitico 999
Coagulazione intravascolare disseminata (CID). Sindromi iperfibrinolitiche 1000
Deficienze genetiche ed acquisite degli inibitori della plasmina 1001
38.10 La trombosi 1001
38.10.1 Generalità ed epidemiologia della trombosi 1001
38.10.2 Patogenesi della trombosi: Triade di Virchow 1002
Ruolo del flusso ematico nella patogenesi della trombosi 1002
Ruolo delle alterazioni dell'endotelio vascolare 1003
Ruolo delle alterazioni della funzione emostatica 1005
38.10.3 Anatomia ed evoluzione del trombo 1005
38.10.4 Diagnosi, prevenzione e trattamento farmacologico della trombosi 1007
38.11 Il ruolo del laboratorio nelle malattie correlate ad emostasi e coagulazione 1007
38.11.1 Test per i disturbi del sanguinamento 1007
Tempo di protrombina (PT - tempo di Quick). International Normalized Ratio (INR) 1007
Tempo di tromboplastina parziale (PTT) 1008
Tempo di trombina 1008
Dosaggio di specifici fattori della coagulazione e della loro attività 1009
38.11.2 Test per la valutazione delle piastrine 1009
Tempo di sanguinamento 1009
Conta delle piastrine 1009
Analisi della funzione piastrinica 1009
Aggregazione piastrinica 1009
Citometria a flusso 1010
Determinazione anticorpi anti-piastrine 1010
38.11.3 Test per coagulazione intravascolare disseminata 1010
Test di screening 1010
Tests specifici per la CID 1010
38.11.4 Test per patologie trombotiche 1011
Test per gli anticorpi antifosfolipidi (APLA) 1011
Anticorpi anticardiolipina 1011
Anticorpi anti beta2glicoproteina 1011
Dosaggio dell'antitrombina III 1011
Vita media delle piastrine e vita media del fibrinogeno 1012
38.11.5 Utilizzazione di piastrine e medicina rigenerativa 1012

Capitolo 39 - Aterosclerosi 1013
E. Dejana, M.G. Lampugnani
39.1 Introduzione 1013
39.2 Fattori di rischio 1014
39.2.1 L'iperlipidemia 1015
39.3 Patogenesi 1015
39.3.1 Fasi iniziali 1015
39.3.2 Progressione: accumulo di cellule schiumose 1017
39.3.3 Complicazioni: la rottura della placca 1018
39.4 Aterosclerosi come risposta infiammatoria cronica 1020

Capitolo 40 - Fisiopatologia endocrina 1023
I. Screpanti, E. Ferretti
40.1 Sistema endocrino 1023
40.2 Ormoni 1023

40.2.1 Classificazione degli ormoni 1024
40.2.2 Sintesi e secrezione 1024
40.2.3 Trasporto e metabolismo 1024
40.2.4 Permanenza in circolo 1025
40.2.5 Tipi di azione ormonale 1025
40.2.6 Recettori 1025
40.2.7 Sistemi di regolazione 1027
40.3 Meccanismi patogenetici delle patologie endocrine 1027
40.4 Ipofunzioni endocrine 1028
40.4.1 Le ipofunzioni primarie, secondarie e terziarie 1028
40.4.2 Sindromi da resistenza recettoriale 1028
40.4.3 Ipofunzioni endocrine iatrogene 1028
40.5 Iperfunzioni endocrine 1028
40.5.1 Iperfunzioni primarie, secondarie e terziarie 1028
40.5.2 Ipersecrezione ectopica 1029
40.5.3 Le neoplasie endocrine multiple 1029

Capitolo 41 - Fisiopatologia del sistema ipotalamo-ipofisario 1031
I. Screpanti, E. Ferretti

41.1 Introduzione 1031
41.2 Cenni di embriogenesi e di anatomia 1032
41.3 Ormoni ipotalamici ipofisiotropi 1033
41.4 Popolazioni cellulari adenoipofisarie 1034
41.5 Ormoni adenoipofisari 1034
41.5.1 Ormone somatotropo 1035
41.5.2 Prolattina (PRL) 1038
41.5.3 Ormone corticotropo (ACTH) 1039
41.5.4 Ormone tireotropo (TSH) 1039
41.5.5 Gonadotropine (FSH e LH) 1040
41.6 Circuiti di controllo che regolano l'attività ipofisaria 1040
41.7 Neuroipofisi e ormoni neuroipofisari 1040
41.7.1 Ormone antidiuretico (ADH o AVP) 1041
41.7.2 Ossitocina 1043
41.7.3 Il diabete insipido 1043
41.7.4 Sindrome da secrezione inappropriata di ADH (SIADH) 1045
41.8 Neoplasie ipofisarie 1045
Fattori ereditari 1045
Fattori ormonali 1046
Sindromi familiari 1046
Tumori da residui embrionali 1046
41.8.1 Manifestazioni cliniche delle neoplasie ipofisarie 1046
41.8.2 Adenomi ipofisari prolattino-secernenti (prolattinomi) 1046
41.8.3 Adenomi ipofisari GH-secernenti (somatotropinomi) 1046
41.8.4 Adenomi ipofisari ACTH-secernenti (corticotropinomi) 1047
41.8.5 Adenomi ipofisari gonadotropino-secernenti (gonadotropinomi) 1047
41.8.6 Adenomi ipofisari TSH-secernenti (tireotropinomi) 1048
41.8.7 Adenomi ipofisari non secernenti 1048
41.9 La terapia sostitutiva nell'ipopituitarismo 1048

Capitolo 42 - Fisiopatologia generale del surrene 1049
G.M. Pontieri

42.1 Cenni di embriologia e di anatomia 1049
42.2 Steroidogenesi corticosurrenalica 1050
42.2.1 Utilizzazione del colesterolo 1050
42.2.2 Le tappe autolimitanti la steroidogenesi corticosurrenalica 1051
42.3 Biosintesi ormonale nella zona glomerulosa 1053
42.3.1 Biosintesi e secrezione dei mineralcorticoidi 1053
42.3.2 Trasporto nel sangue e inattivazione dei mineralcorticoidi 1054
42.3.3 Azione dell'aldosterone 1055
42.3.4 Effetti dell'aldosterone 1057
42.4 Biosintesi ormonale nella zona fascicolata e nella zona reticolare 1058
42.4.1 Il cortisolo 1058
42.4.2 Regolazione della sintesi e della secrezione del cortisolo 1058
42.4.3 Trasporto nel sangue del cortisolo, sua diffusione nelle cellule e sua azione 1059
42.4.4 Effetti dei glicocorticoidi 1060
Effetti sul metabolismo 1060
42.4.5 Agonisti ed antagonisti del cortisolo 1062
42.4.6 Degradazione metabolica dei glicocorticoidi 1063
42.5 Biosintesi degli ormoni sessuali nel corticosurrene ed effetti da essi prodotti 1063
42.6 L'unità feto-placentare nella vita fetale 1064
42.7 Ipercorticosurrenalismo 1064
42.7.1 Iperglicocorticosurrenalismo (Sindrome di Cushing) 1064
42.7.2 Iperaldosteronismo 1065
Iperaldosteronismo primario (Sindrome di Conn) 1066
Iperaldosteronismo secondario 1066
Sindrome di Bartter e sindrome di Gitelman 1067
Sindrome da iperproduzione di deossicorticosterone e corticosterone 1068
Pseudoiperaldosteronismo da deficienza di 11β-idrossisteroidodeidrogenasi2 e sindrome di Liddle 1068
42.7.3 Tumori virilizzanti e tumori femminilizzanti 1069
42.8 Ipocorticosurrenalismo 1069
42.8.1 Forme congenite ed ereditarie 1069
Iperplasia congenita del surrene 1069
Ipoplasia congenita del surrene 1070
Insufficienza autoimmunitaria del corticosurrene 1070

Alterazioni del metabolismo lipidico 1070
Iposurrenocorticoidismo conseguente a difetti recettoriali 1071
42.8.2 Forme acquisite 1072
Il morbo di Addison 1072
Sindromi addisoniane conseguenti alla sospensione di terapie con glicocorticoidi 1073
Ipomineralcorticoidismo primario 1073
Ipomineralcorticoidismo secondario 1073
Pseudoipomineralcorticoidismo 1074
42.9 La midollare del surrene 1074
42.9.1 Biosintesi, secrezione delle catecolamine 1074
42.9.2 I recettori per le catecolamine 1075
42.9.3 Degradazione metabolica delle catecolamine 1075
42.9.4 Principali effetti biologici indotti dalle catecolamine 1076
42.9.5 Peptidi sintetizzati e secreti dalla midollare del surrene 1077
42.9.6 Ipofunzione della midollare del surrene 1077
42.9.7 Iperfunzione della midollare del surrene 1078
42.9.8 Tumori della midollare del surrene 1078

Capitolo 43 - Fisiopatologia della tiroide e delle paratiroidi 1081

F. Curcio, G. Palumbo

43.1 Introduzione alla fisiopatologia della tiroide 1081
43.2 Struttura della tiroide 1082
43.3 Funzione tiroidea 1084
43.4 Sintesi, secrezione e degradazione degli ormoni tiroidei 1086
43.4.1 Regolazione genica: i fattori di trascrizione tiroido-specificI 1086
43.4.2 Tireoperossidasi (TPO) 1087
43.4.3 Tireoglobulina (TG) 1087
43.4.4 Iodinazione della tireoglobulina e sintesi ormonale 1088
43.4.5 Immagazzinamento ormonale 1088
43.4.6 Endocitosi della tireoglobulina 1089
43.4.7 Degradazione proteolitica della tireoglobulina e metabolismo degli ormoni tiroidei 1090
43.4.8 Trasporto degli ormoni tiroidei 1091
43.5 La regolazione della funzione tiroidea 1093
L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide 1093
43.6 La risposta biologica agli ormoni tiroidei 1095
43.6.1 I recettori degli ormoni tiroidei 1095
43.6.2 Gli effetti fisiologici degli ormoni tiroidei 1095
Azione termogenetica ed effetti sul peso corporeo 1096
Effetti sul metabolismo glucidico 1096
Effetti sul metabolismo lipidico 1096
Effetti sul sistema cardiovascolare 1097
Altri effetti 1097
43.7 Le patologie della tiroide 1098
43.7.1 L'ipotiroidismo 1098
Ipotiroidismo primario 1100
Ipotiroidismo primario congenito 1100
Disormonogenesi tiroidea 1101
Ipotiroidismo primario acquisito 1101
Ipotiroidismo centrale 1103
Ipotiroidismo periferico 1103
43.7.2 Ipertiroidismo 1104
Morbo di Flajani-Basedow-Graves 1104
Gozzo multinodulare 1107
Gozzo multinodulare tossico 1107
Morbo di Plummer (adenoma tossico) 1108
Ipertiroidismo familiare non autoimmune 1108
Ipertiroidismo da eccesso di iodio nella dieta 1108
Tireotossicosi factitia 1109
Neoplasie extratiroidee secernenti TSH 1109
Ipertiroidismo gravidico familiare 1109
Tireotossicosi neonatale autoimmune 1109
Tireotossicosi post-partum 1110
Tireotossicosi in corso di tiroidite silente 1110
43.7.3 I tumori 1110
Neoplasie benigne delle cellule follicolari 1111
Neoplasie maligne delle cellule follicolari 1111
43.8 Introduzione alla fisiopatologia delle paratiroidi 1114
43.9 Assorbimento e utilizzazione dello ione calcio 1115
43.10 Metabolismo del calcio 1116
43.10.1 Trasporto del calcio 1116
43.10.2 Ca^{2+} sierico e attività biologica 1116
43.11 Metabolismo del fosforo 1117
43.12 Bilanciamento del calcio e fosfato 1117
43.13 Aspetti funzionali del tessuto osseo 1117
43.13.1 Osteoblasti 1117
43.13.2 Osteoclasti 1118
43.13.3 Osteociti 1118
43.13.4 Cellule di rivestimento dell'osso o "bone lining cells" 1118
43.13.5 Rimodellamento osseo 1119
43.14 Il paratormone o PTH 1120
43.14.1 Il recettore del PTH 1120
43.14.2 Effetti del PTH sul metabolismo del calcio e sullo scheletro 1121
43.14.3 Proteina correlata al paratormone (Parathyroid Hormone-related Protein, PTHrP) 1122
43.15 Calcitonina 1123
43.16 Vitamina D 1123
43.16.1 Trasporto e metabolismo della vitamina D_3 1124
43.16.2 Attività della vitamina D 1125
43.16.3 Bilancio dello ione fosfato 1125
43.17 Iperparatiroidismo e ipoparatiroidismo 1127
43.17.1 L'iperparatiroidismo primario 1127

43.17.2 L'iperparatiroidismo secondario 1127
43.17.3 L'ipoparatiroidismo primario 1128
43.17.4 L'ipoparatiroidismo secondario 1129
43.18 Osteomalacia e rachitismo 1129
43.19 Osteoporosi 1130

Capitolo 44 - Diabete mellito, obesità e sindrome metabolica 1135
R. Muraro, A. Cama

44.1 Diabete 1135
44.1.1 Definizione, epidemiologia e rilevanza 1135
44.1.2 Criteri diagnostici 1135
44.1.3 Classificazione eziologica 1141
44.1.4 Eziopatogenesi e fisiopatologia del diabete di tipo 1 e tipo 2 1146
Diabete di tipo 1 1147
Diabete di tipo 2 1151
44.1.5 Diabete gestazionale 1157
44.1.6 Complicanze del diabete mellito 1157
44.2 Obesità 1161
44.2.1 Definizione, epidemiologia e rilevanza 1161
44.2.2 Classificazione eziologica dell'obesità 1171
44.2.3 Eziopatogenesi delle forme comuni di obesità 1175
44.2.4 Complicanze dell'obesità 1176
44.3 Sindrome metabolica 1177
44.3.1 Definizione, epidemiologia e rilevanza 1177
44.3.2 Fattori eziologici, patogenesi e fisiopatologia 1180

Capitolo 45 - Fisiopatologia delle gonadi e disturbi della differenziazione sessuale 1185
A. Migliaccio, P. Giovannelli

45.1 La gonade maschile: il testicolo 1185
45.1.1 Note di embriologia ed anatomia del testicolo 1185
Le gonadi indifferenziate 1185
Differenziazione delle gonadi 1186
Sviluppo del testicolo 1186
45.1.2 Anatomia del testicolo 1187
45.1.3 Spermatogenesi 1188
45.1.4 Gli ormoni secreti dal testicolo: testosterone e di-idro-testosterone (DHT) 1189
45.1.5 Meccanismo d'azione degli androgeni 1191
Azione degli androgeni 1192
45.1.6 Regolazione della funzione testicolare 1194
Attività endocrina 1194
Attività gametogenica 1196
45.1.7 La pubertà 1196
45.1.8 Alterazioni funzionali del testicolo 1197
Ipogonadismo maschile 1197
Ipogonadismo primario (ipogonadismo iper-gonadotropo) 1198
Ipogonadismo secondario (ipogonadismo ipogonadotropo) 1200
Ipergonadismo maschile 1202
45.1.9 Impotenza e infertilità 1202
La sterilità maschile 1205
45.1.10 Gli androgeni ed il loro recettore nelle patologie di genere 1205
45.1.11 Tumori del testicolo 1206
45.2 Fisiopatologia dell'ovaio 1207
45.2.1 Cenni di anatomia dell'ovaio 1207
45.2.2 Cenni di embriologia dell'ovaio 1208
45.2.3 Maturazione dei follicoli e ovulazione 1208
45.2.4 Funzione endocrina dell'ovaio 1210
45.2.5 Azioni biologiche degli ormoni steroidei 1211
45.2.6 Ciclo ovarico 1215
45.2.7 Il ciclo mestruale 1217
45.2.8 Alterazioni della cervice e della vagina 1218
45.2.9 Alterazioni del ciclo mestruale 1218
Dismenorrea 1218
Amenorrea e ipogonadismo 1219
Ciclo anovulatorio 1219
La menopausa 1220
45.2.10 Patologie dell'ovaio 1220
45.2.11 Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) 1222
45.2.12 Tumori ovarici 1224
45.3 Disturbi della differenziazione sessuale 1226
45.3.1 I disturbi del sesso cromosomico (genetico) 1231
La sindrome di Klinefelter 1231
La sindrome di Turner 1232
Disgenesia completa o incompleta con cariotipo XX o XY 1233
45.3.2 Disturbi del sesso gonadico 1234
45.3.3 Disturbi del sesso fenotipico 1234
Pseudoermafroditismo femminile 1235
Pseudoermafroditismo maschile 1237

Capitolo 46 - Fisiopatologia degli organi emopoietici e del sangue 1241
A. Pugnaloni, M. Pavani, V. De Dominicis, F. Fazioli

46.1 Il sangue 1241
46.2 Emopoiesi e vasculogenesi 1244
46.2.1 Il midollo osseo 1244
46.2.2 Le cellule emopoietiche 1245
46.2.3 Compartimenti midollari 1247
46.2.4 Le nicchie midollari 1247
46.3 Eritropoiesi 1250
46.3.1 L'eritropoietina e lo stimolo ipossico 1250
46.3.2 I principali "mattoni" dell'eritropoiesi 1251
46.4 Gli eritrociti 1253
46.4.1 La membrana plasmatica degli eritrociti 1253

Lipidi di membrana 1253
Proteine di membrana 1254
46.4.2 Metabolismo degli eritrociti 1255
46.4.3 L'emoglobina 1255
46.4.4 Alterazioni chimico-fisiche dell'emoglobina 1260
46.4.5 Organizzazione e trascrizione dei geni per la sintesi delle emoglobine umane 1261
46.5 Emocateresi 1261
46.6 Anemie 1262
46.6.1 La classificazione 1262
46.6.2 Anemie microcitiche 1263
Anemia sideropenica o ferropriva o marziale 1264
Anemia da infiammazione cronica (ACD) 1264
Anemia sideroblastica 1264
Talassemie 1264
46.6.3 Anemie normocitiche 1266
46.6.4 Anemie macrocitiche 1267
46.6.5 Anemie da ridotta sopravvivenza media degli eritrociti 1268
Anemie emolitiche 1268
Anemie emolitiche da deficit enzimatici 1269
Emoglobinopatie: l'anemia falciforme 1270
Anemie emolitiche da cause extraglobulari 1270
Anemie emolitiche extraglobulari meccaniche 1272
46.6.6 Anemie da meccanismi emorragici 1272
46.7 Policitemie 1272
46.8 Modificazioni quantitative e qualitative dei leucociti 1273
46.8.1 Leucocitopoiesi e monocitopoiesi 1273
46.8.2 Alterazioni leucocitarie 1273
Alterazioni quantitative 1274
Alterazioni qualitative 1275
Alterazioni funzionali 1275

Capitolo 47 - Fisiopatologia del muscolo scheletrico 1277
M. Sandri

47.1 Tipi di fibre muscolari e di muscoli 1279
47.2 Il muscolo scheletrico può rigenerare 1280
47.3 Distrofie e miopatie congenite 1281
47.3.1 Distrofie muscolari 1281
Distrofia di Duchenne e di Becker 1283
Le distrofie muscolari dei cingoli 1284
47.3.2 Miopatie congenite 1284
47.3.3 Miopatie da accumulo autofagico (*Autophagic Vacuolar Myopathies*) 1284
47.3.4 Miopatie infiammatorie 1285
Polimiosite 1285
Dermatomiosite 1285
Miosite da corpi inclusi 1285
47.3.5 Miopatie metaboliche 1286
Glicogenosi 1286
Miopatie lipidiche 1287
Miopatie mitocondriali 1287
47.3.6 Alterazione della sinapsi neuromuscolare: miastenia gravis e miastenia congenita 1287
47.4 Miopatie acquisite 1288
47.4.1 Le atrofie muscolari 1288
Ubiquitina proteasoma 1288
Regolazione del sistema ubiquitina-proteasoma durante le condizioni cataboliche 1289
Autofagia 1289
Sistema di coniugazione 1291
Sistema di attivazione 1292
Sistema di regolazione 1292
Autofagia mediata da chaperoni (CMA) 1292
Complementarietà tra le diverse forme di autofagia, con il proteasoma e antagonismo con l'apoptosi 1292

Capitolo 48 - Fisiopatologia del sistema nervoso 1295
A. Porcellini

48.1 Fisiopatologia generale della neurodegenerazione e della neuroinfiammazione 1295
Neuroinfiammazione 1296
Meccanismi molecolari che regolano sopravvivenza e morte del neurone 1299
Patologia molecolare della neurodegenerazione 1305
Stress ossidativo e neurodegenerazione 1311
Neurodegenerazione e disfunzione mitocondriale 1311
Turbe del metabolismo 1312
48.2 Alcuni esempi di malattie del SNC 1313
48.2.1 Malattie primitive della mielina 1313
Sclerosi multipla (MS) 1314
Altre malattie demielinizzanti acquisite 1316
Leucodistrofie 1316
48.2.2 Disturbi neurologici da cause metaboliche 1317
Patologie tossiche 1318
48.2.3 Malattie neurodegenerative 1318
Malattia di Alzheimer 1319
Altre forme di demenza 1320
Malattia di Parkinson 1321
Corea di Huntington 1322
Atassie spinocerebellari 1323
Sclerosi laterale amiotrofica 1324

Capitolo 49 - Fisiopatologia del fegato e delle vie biliari 1327
E. Albano, A. Perra

49.1 Introduzione 1327
49.2 Il danno e la risposta al danno del fegato 1328
49.2.1 Le epatiti 1329
Epatite acuta 1329
Epatite cronica 1330

49.2.2 Complicanze in corso di epatite 1330
Insufficienza epatica acuta 1330
Insufficienza epatica acuta su cronica 1331
Encefalopatia epatica 1331
La cirrosi epatica 1332
Ipertensione portale 1334
La sindrome epatorenale 1336
Ascite 1337
49.3 Tumori del fegato 1352
49.3.1 Adenomi 1352
49.3.2 Tumori maligni primitivi del fegato 1353
49.3.3 Il carcinoma epatocellulare 1353
49.3.4 Epatoblastoma 1356
49.3.5 Colangiocarcinoma 1356
49.4 Fisiopatologia dell'ittero 1357
49.4.1 Cause epatiche di ittero a bilirubina non coniugata 1358
49.4.2 Meccanismi patogenetici alla base dell'ittero a bilirubina coniugata 1360

Capitolo 50 - Fisiopatologia dell'apparato digerente 1361

A. Arcangeli

50.1 Introduzione 1361
50.2 Considerazioni anatomiche e funzionali 1362
50.3 Inquadramento fisiopatologico generale delle patologie gastrointestinali 1368
50.3.1 Patologie dovute ad alterazione della digestione ed assorbimento 1368
50.3.2 Patologie dovute ad alterata secrezione 1372
50.3.3 Patologie dovute ad alterata protezione delle mucose e/o del parenchima 1373
50.3.4 Patologie infiammatorie 1376
50.3.5 Patologie dovute a disregolazione immunitaria 1377
50.3.6 Patologie da alterato transito 1380
50.3.7 Patologie da alterato flusso sanguigno 1381
50.3.8 Patologie riconducibili a disordini di tipo funzionale 1382
50.4 Le principali malattie dell'apparato digerente 1382
50.4.1 Patologie dell'esofago 1382
50.4.2 Patologie dello stomaco 1384
50.4.3 Patologie dell'intestino 1385
50.4.4 Patologie del pancreas esocrino 1389
50.5 Le patologie neoplastiche dell'apparato digerente 1391
50.5.1 Il cancro dell'esofago e le lesioni precancerose (Esofago di Barrett) 1391
50.5.2 Il cancro dello stomaco e i suoi rapporti con la gastrite 1392
50.5.3 Il cancro del colon-retto 1393
50.5.4 Il cancro del pancreas e le lesioni pancreatiche precancerose 1394

Capitolo 51 - Fisiopatologia del microbioma e del microbiota 1397

L. Malaguarnera

51.1 Introduzione 1397
51.2 Microbiota del tratto gastrointestinale 1398
51.2.1 Variabilità individuale del microbiota intestinale 1400
51.3 Composizione del microbiota infantile 1401
51.4 Microbiota e sistema immunitario neonatale 1406
51.5 Ruoli chiave del microbiota intestinale nella salute umana 1407
Funzioni metaboliche 1407
Funzioni immunitarie 1408
Funzioni trofiche e di barriera 1408
51.6 Microbiota intestinale e funzione di barriera intestinale 1408
51.7 Microbiota e sistema immunitario 1409
51.8 Metaboliti prodotti dal microbiota intestinale 1412
51.8.1 Metaboliti microbici derivati da substrati esogeni 1412
Acidi grassi a catena corta (SCFA) 1412
Derivati dell'indolo 1413
51.8.2 Metaboliti endogeni dell'ospite modificati dal microbiota intestinale 1415
Acidi biliari 1415
ATP 1415
Taurina e polisaccaride A (PSA) 1415
51.9 Disbiosi intestinale 1415
51.9.1 Disbiosi e patologie intestinali 1416
51.9.2 Disbiosi e obesità 1417
51.9.3 Fattori di rischio predisponenti la disbiosi 1419
51.10 Assi di comunicazione del microbioma con i principali distretti dell'organismo 1420
51.10.1 Asse microbiota-intestino-cervello 1420
51.10.2 Asse intestino-cervello e disbiosi 1421
51.10.3 Microbiota polmonare 1421
51.10.4 Asse intestino-polmone e disbiosi 1421
51.10.5 Asse intestino-sistema cardiovascolare e disbiosi 1423
51.10.6 Asse intestino-rene e disbiosi 1423
51.10.7 Asse intestino-fegato e disbiosi 1424
51.10.8 Asse intestino-muscolo 1424
51.10.9 Asse intestino-apparato scheletrico 1424
51.10.10 Asse intestino-pelle e disbiosi 1425
51.11 Impatto della disbiosi sull'insorgenza tumorale 1426
51.12 Approcci integrati per il ripristino dell'eubiosi intestinale 1427

Capitolo 52 - Nutrizione, invecchiamento e malattia 1429
G. Accardi, A. Aiello, G. Candore

52.1 Introduzione 1429
52.2 La nutrizione molecolare 1430
52.2.1 L'impatto della nutrizione sull'epigenetica 1430
52.2.2 Le vie di segnalazione sensibili ai nutrienti 1433
Il pathway dell'insulina e dell'IGF-1 1433
Il pathway dell'mTOR 1434
Il pathway delle sirtuine 1434
Il pathway dell'AMPK 1436
52.2.3 I fitochimici e le vie di segnale sensibili ai fitochimici. La definizione del processo di ormesi 1436
52.2.4 I senolitici e l'effetto geroprotettivo 1438
52.3 Il ruolo della nutrizione nel processo di invecchiamento 1440
52.3.1 Le diete dell'invecchiamento con successo 1441
Le slow-aging diet 1441
52.4 Nutrizione e malattia 1446
52.4.1 Infiammazione e modulazione della risposta immunitaria 1446
52.4.2 Obesità e cancro 1448
52.4.3 Malattie metaboliche 1451

Capitolo 53 - La medicina genere-specifica 1455
W. Malorni, E. Ortona

53.1 Introduzione 1455
53.2 Differenze di sesso a livello cellulare 1457
53.3 Malattie cardiovascolari 1458
53.3.1 Cardiopatia ischemica 1459
53.3.2 Ictus 1459
53.3.3 Scompenso cardiaco 1460
53.4 Malattie neurodegenerative 1460
53.4.1 Funzioni cognitive 1460
53.4.2 Demenza di Alzheimer 1461
53.4.3 Morbo di Parkinson 1462
53.5 Tumori 1462
53.5.1 Cancro del colon-retto 1462
53.5.2 Cancro dell'apparato urinario 1463
53.5.3 Melanoma 1463
53.5.4 Tumore del polmone 1464
53.6 Malattie immunomediate 1464
53.6.1 Lupus eritematoso sistemico 1465
53.6.2 Artrite reumatoide (RA) 1465
53.7 Malattie infettive 1465
53.7.1 Infezioni virali 1466
53.7.2 Infezioni batteriche 1466

Indice analitico 1489

Indice dei capitoli

TOMO PRIMO

Capitolo 1 - Introduzione allo studio della patologia generale
G.M. Pontieri

Capitolo 2 - Patologia ambientale
M. Sorice

Capitolo 3 - Agenti fisici e chimici quali causa di malattia
M. Sorice

Capitolo 4 - Agenti biologici e loro meccanismi patogenetici come causa di malattia
G. Ragona, A. Calogero

Capitolo 5 - Patologia congenita ed ereditaria
F. Grignani

Capitolo 6 - Patologia molecolare
M.A. Russo, F. Grignani

Capitolo 7 - Infiammazione
A. Mantovani, M. Locati, S. Sozzani

Capitolo 8 - Risoluzione dell'infiammazione
F. Mainiero, M. Locati

Capitolo 9 - L'edema
R. Misasi

Capitolo 10 - Il processo riparativo
M. Rusnati, R. Ronca

Capitolo 11 - Risposta cellulare al danno e morte cellulare
M. Parola

Capitolo 12 - L'autofagia
T. Garofalo, R. Misasi, M. Sorice

Capitolo 13 - Calcio intracellulare: meccanismi e disfunzioni fisiopatologiche
P. Pinton

Capitolo 14 - Malattie da accumulo
L. Masuelli, R. Bei

Capitolo 15 - L'invecchiamento
C. Franceschi, S. Salvioli, M. Capri

Capitolo 16 - Definizione di tumore – Classificazione
M. Santoro

Capitolo 17 - Oncogeni e oncosoppressori
S. Minucci, R. Cazzoli

Capitolo 18 - Eterogeneità genomica nei tumori
C. Ronchini, E. Colombo, G.I. Dellino, P.G. Pelicci

Capitolo 19 - Alterazioni epigenetiche nei tumori
R. Benedetti, L. Altucci, V. Carafa

Capitolo 20 - Elementi di epidemiologia dei tumori
M.R. Rippo, G.M. Pontieri, A.D. Procopio

Capitolo 21 - Cancerogenesi chimica e fisica
F. Fazioli, G.M. Pontieri, A.D. Procopio

Capitolo 22 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale
A. Faggioni

Capitolo 23 - Cellule staminali tumorali
R. De Maria, G. Stassi

Capitolo 24 - Invasività delle cellule tumorali e formazione delle metastasi
R. Bei, L. Masuelli

Capitolo 25 - Ormoni e tumori
R.M. Pascale, D.F. Calvisi

Capitolo 26 - Immunità e tumori
F. Mainiero, P. Allavena, A. Mantovani, A. Santoni