

MORTE CELLULARE

Avviene quando a causa di un danno, la cellula perde perde qualsiasi capacità di recupero.

Esistono due modalità di morte cellulare, differenti per morfologia, meccanismi e significato :



NECROSI

APOPTOSI

NECROSI

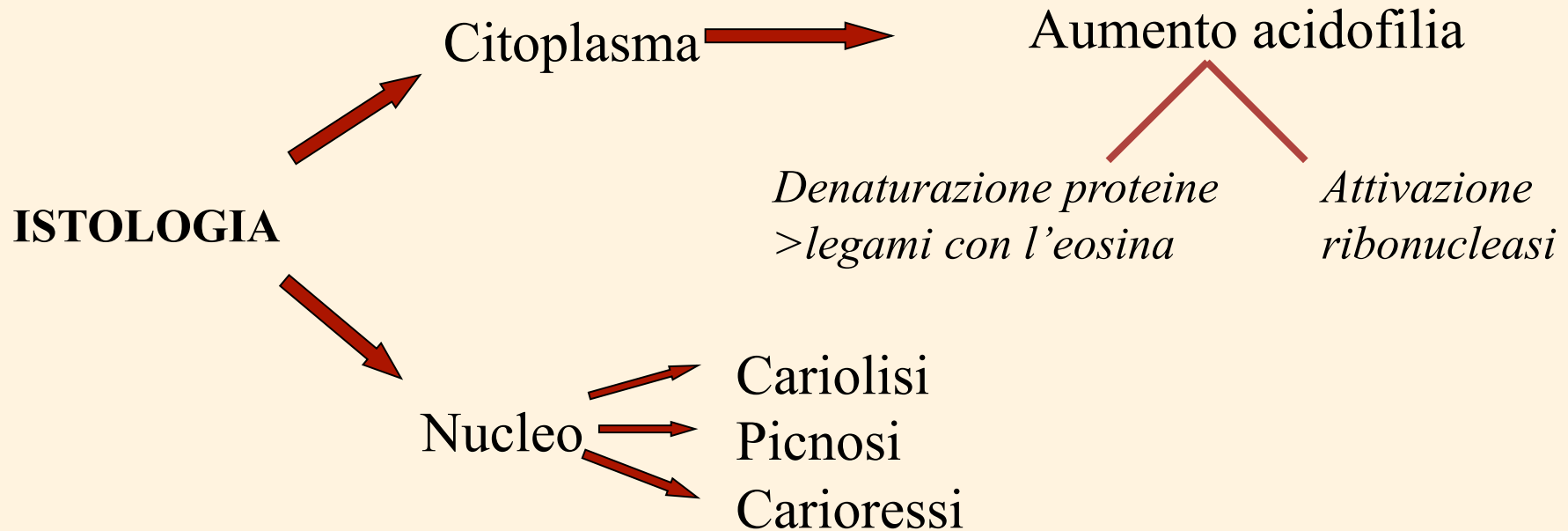
Somma delle alterazioni morfologiche conseguenti alla morte cellulare, che porta alla scomparsa delle caratteristiche cito-istologiche di un tessuto.

Meccanismo: Coagulazione delle proteine cellulari
Autolisi (Enzimi lisosomiali)
Eterolisi (Enzimi lisosomiali liberati dai leucociti)

Perdita dell'integrità cellulare con rilascio all'esterno del contenuto cellulare e conseguente reazione infiammatoria.

- Fenomeno tempo-dipendente: tempo di evidenziazione 1-8 ore.
- Fenomeno che coinvolge contemporaneamente un elevato numero di cellule

Aspetto macroscopico: variabile in rapporto al meccanismo e all'organo interessato



Biochimica: > ioni Na^+ , Ca^+ , < ioni K^+ , > H_2O intracellulare, < respirazione cellulare
 Comparsa di polipeptidi da digestione di strutture proteiche (granuli citopl.).

Accumuli di fosfolipidi derivanti dalle membrane cellulari danneggiate

Fagocitosi

liberazione di acidi grassi

Calcificazione (Saponi di calcio)

M.E.: Discontinuità della membrana cellulare

Mitocondri: *rigonfiamento, frammentazione creste.*

Riduzione numerica ribosomi. Frammentazione e riduzione del R.E.R.

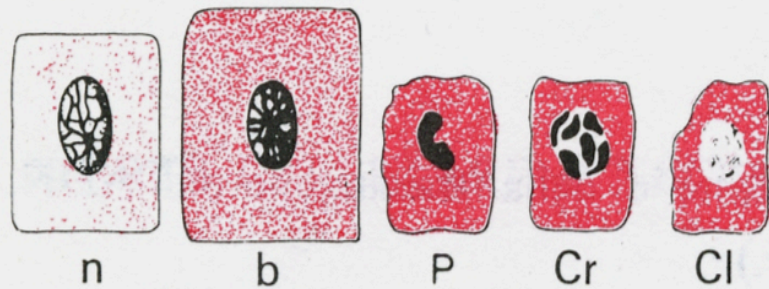
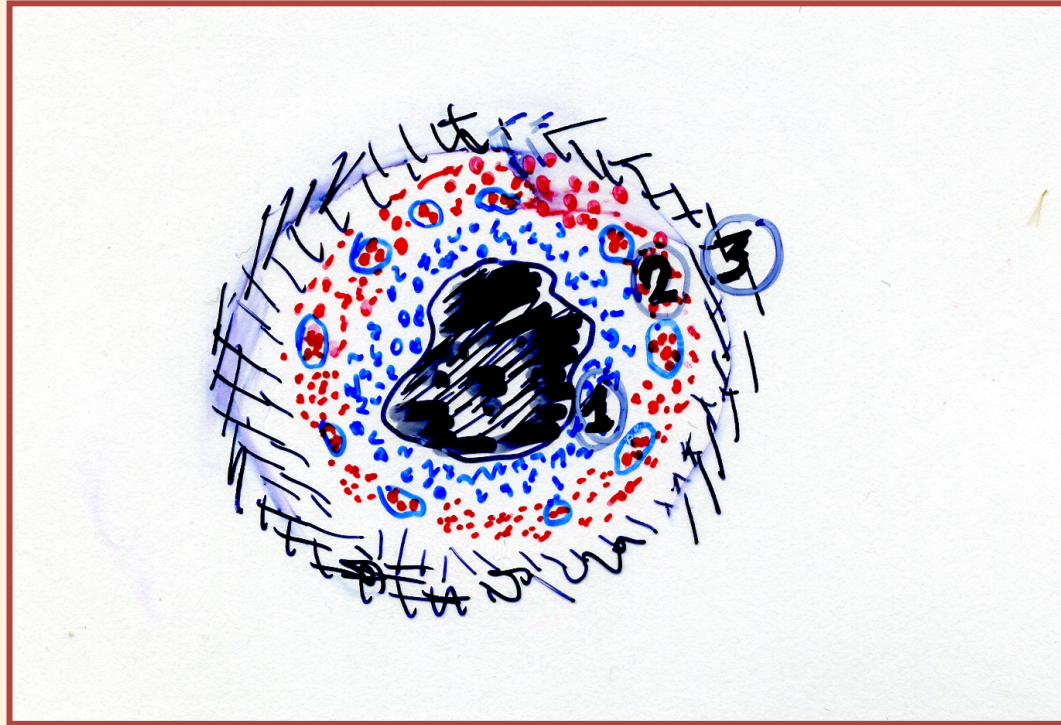


Fig. 47. Alterazioni cellulari regressive. n = cellula normale. b = stadio pre-necrotico: cellula con citoplasma acidofilo e reticolo cromatinico addensato. P = picnosi del nucleo. Cr = carioressi; Cl = cariolisi.

Morte cellulare non equivale a necrosi



Evoluzione del focolaio necrotico:

- Reazione flogistica-granulocitaria (orletto giallastro a ridosso della necrosi)
- Alone iperemico (rosso) con piccoli stravasi emorragici
- Area periferica di tessuto sofferente

EVOLUZIONE DEL FOCOLAIO NECROTICO

- Fagocitosi dei detriti cellulari da parte di cellule macrofagiche
- Contemporanea proliferazione alla periferia dell'area necrotica di cell. endoteliali (neoangiogenesi), di fibroblasti + numerose cell. infiammatorie (linfociti, plasmacellule) } Tessuto di granulazione
- Progressiva riduzione della componente vascolare e cellulare, aumento delle fibre collagene > fibrosi



CICATRICE RIPARATIVA

ASPETTI MORFOLOGICI DELLA NECROSI

- **N. COAGULATIVA**
- **N. COLLIQUATIVA**
- N. ENZIMATICA
- N. CASEOSA
- N. GOMMOSA
- N. FIBRINOIDE

• GANGRENA

Secca
Umida
Gassosa

NECROSI COAGULATIVA:

prevalenza dei fenomeni di denaturazione e coagulazione proteica

Inattivazione enzimi proteolitici

Perdita di H₂O e *mummificazione della cellula*

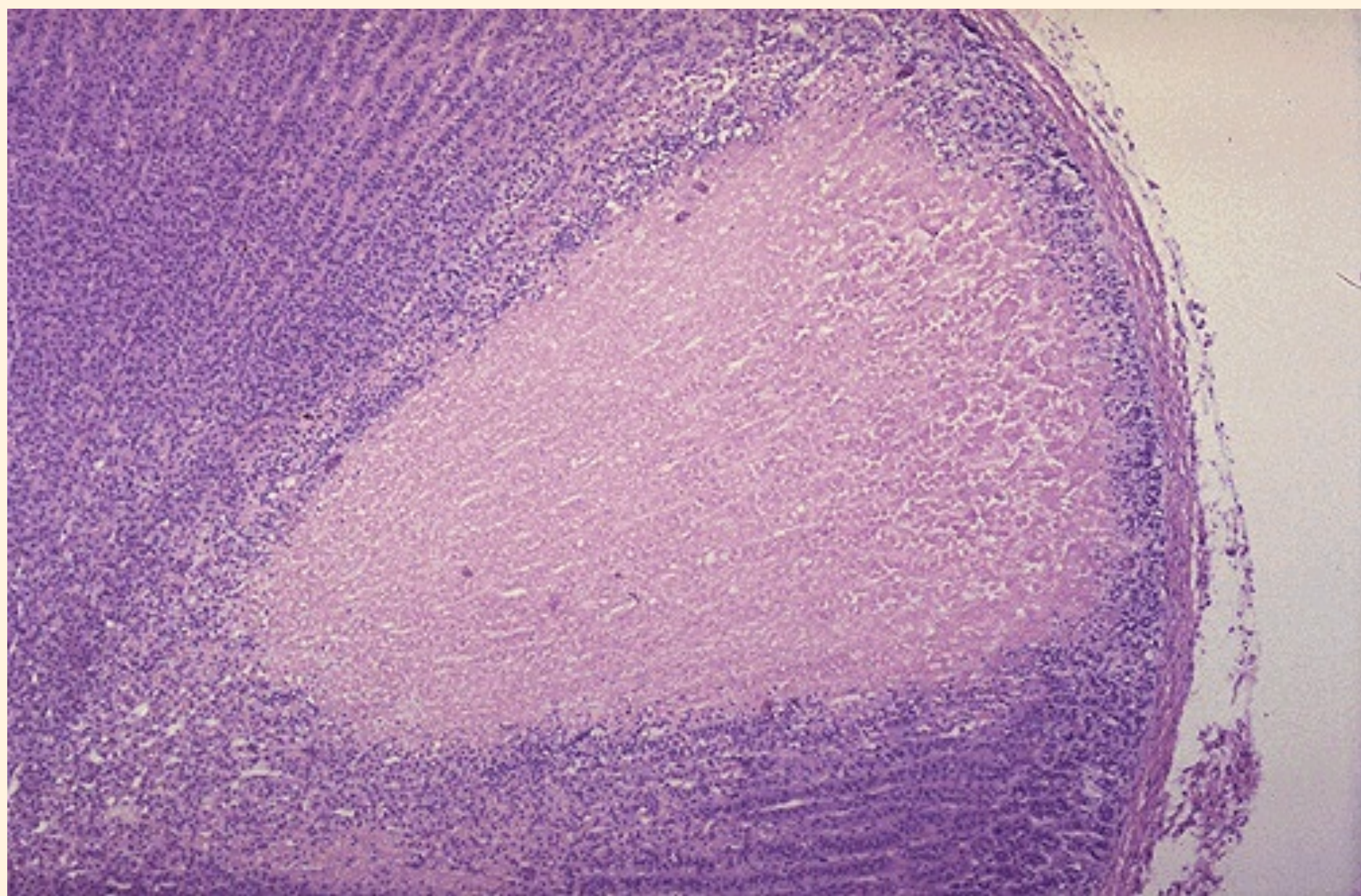
Aspetti macroscopici: tessuti pallidi, opachi, di consistenza aumentata (inizialmente)
Colorito grigio-bianco

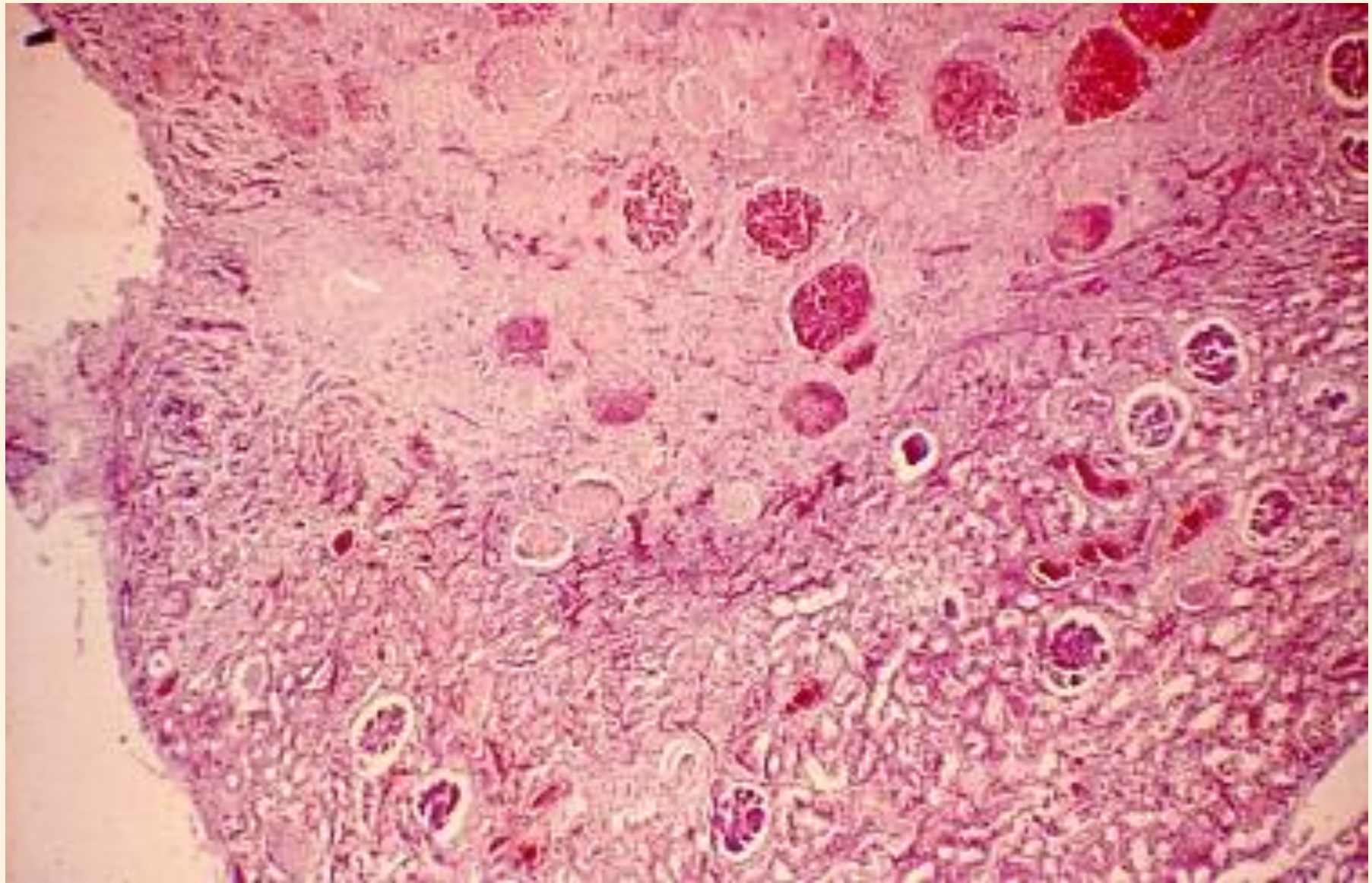
Aspetti microscopici: Struttura inizialmente conservata. Limiti cellulari evidenti
citoplasmici omogenei, acidofili (pietre tombali).

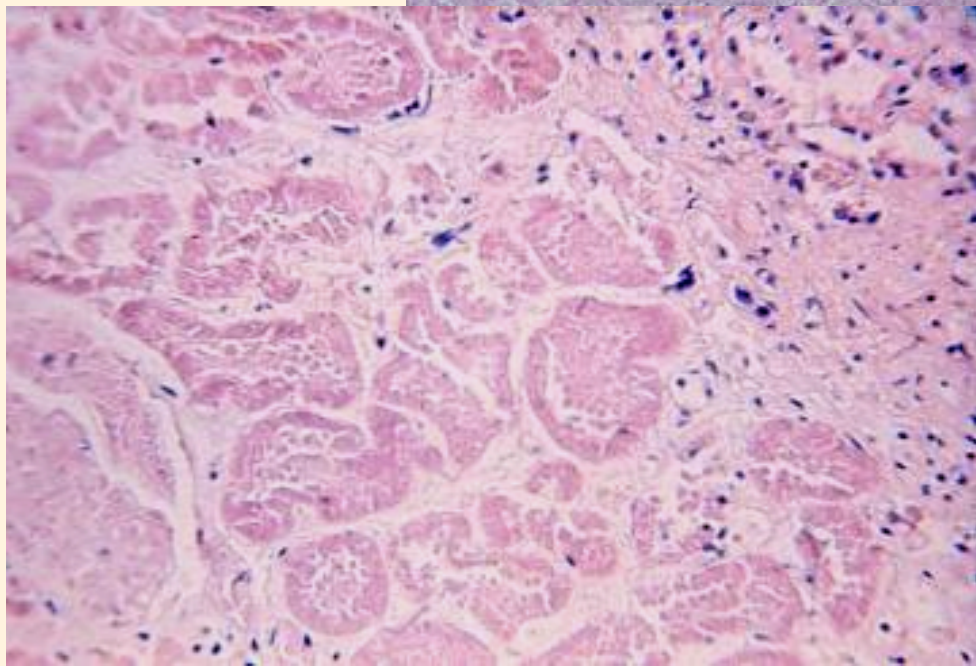
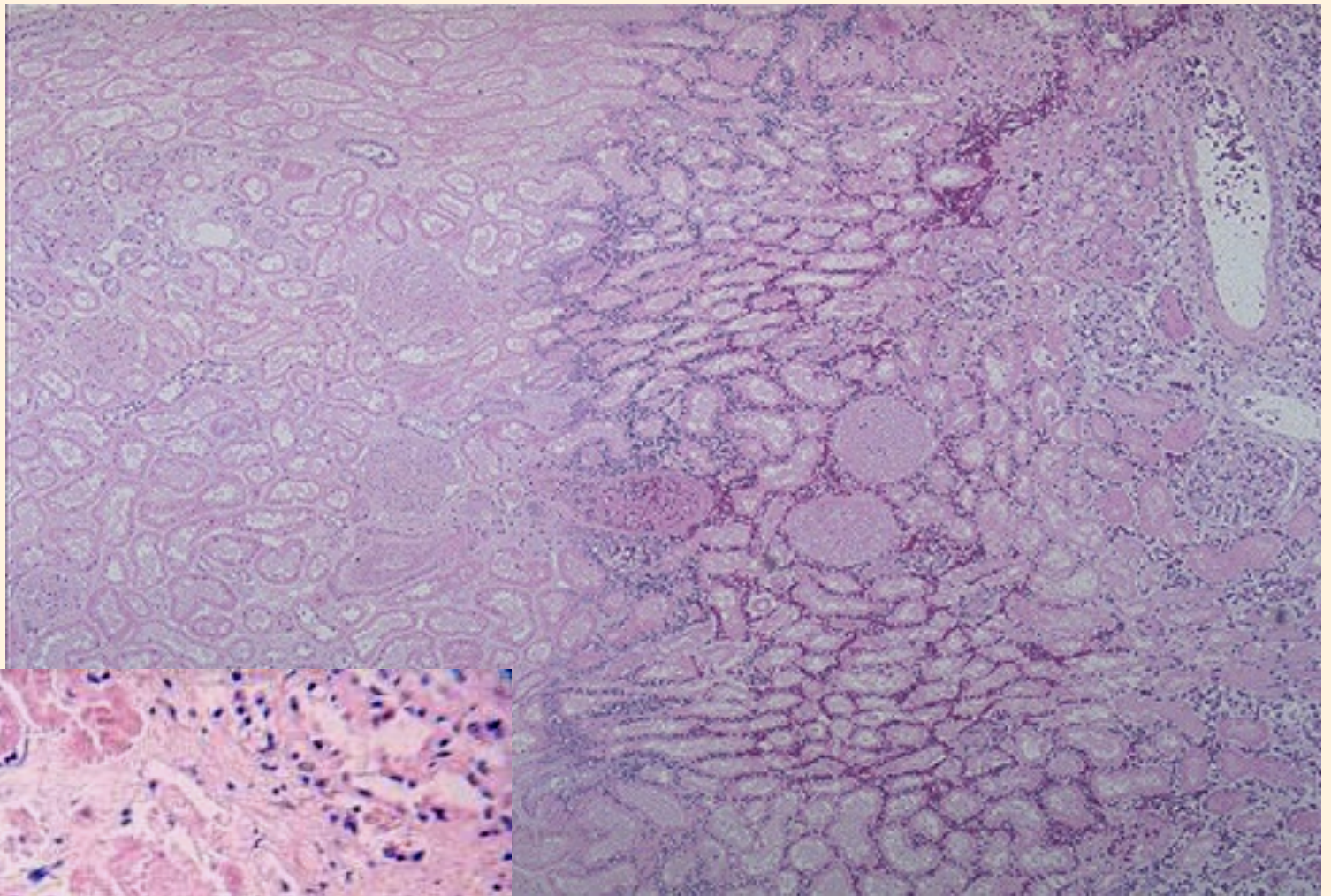
Cause: ischemie, agenti fisici, chimici ecc.

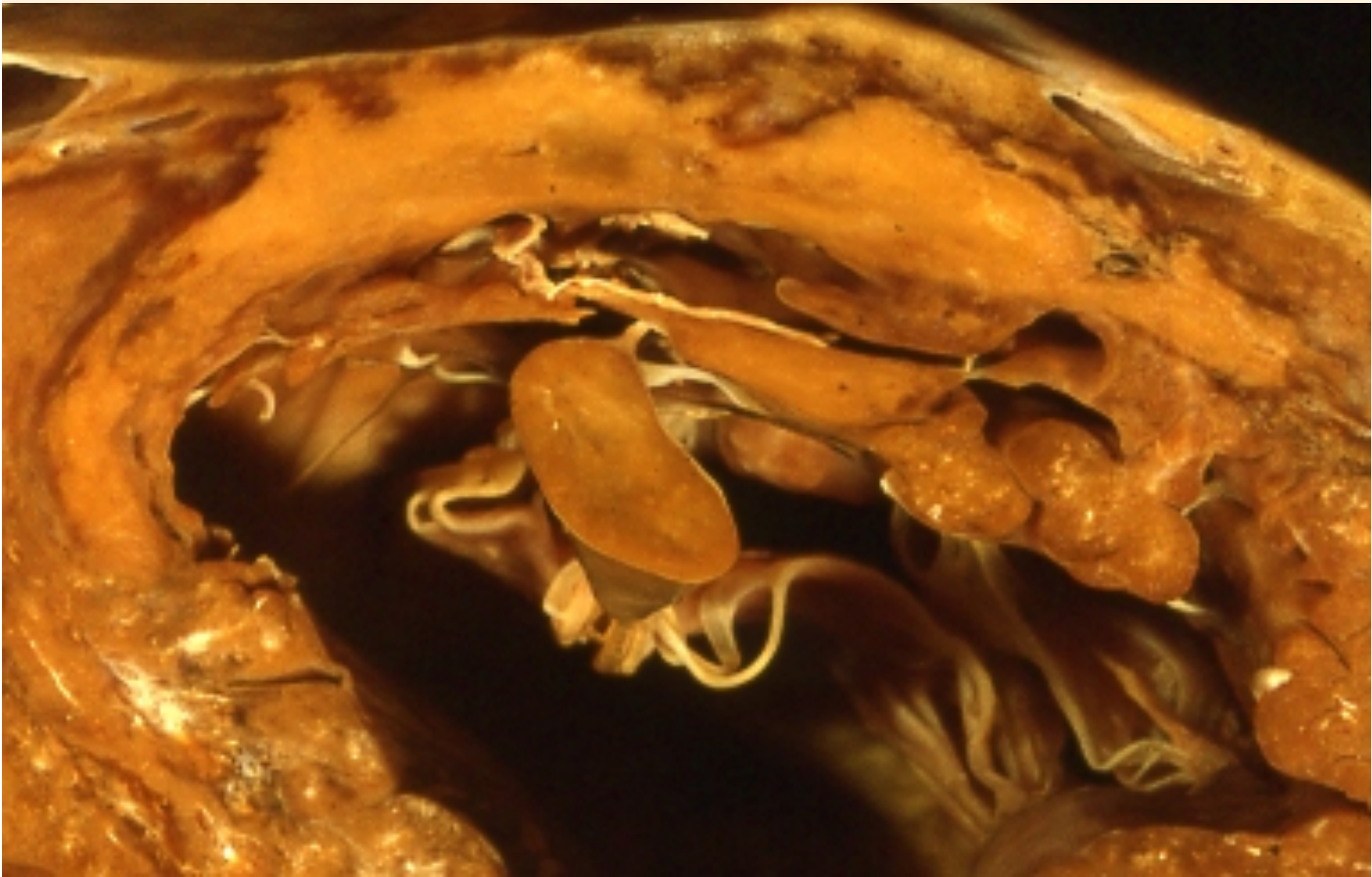
Sedi: cuore, reni, milza, neoplasie ecc.

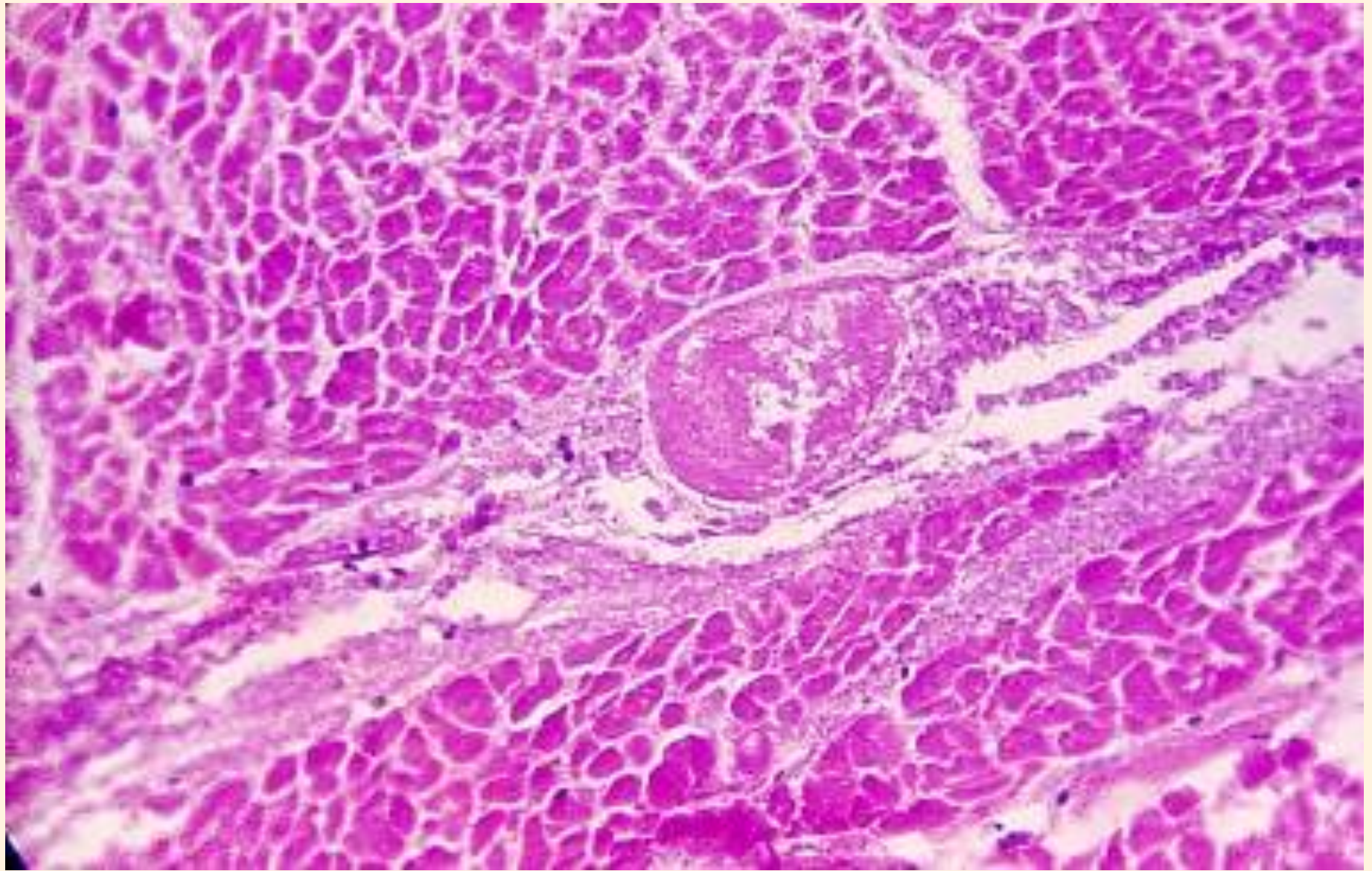
Reazioni tissutali: infiltrazione neutrofila e macrofagica perilesionale.

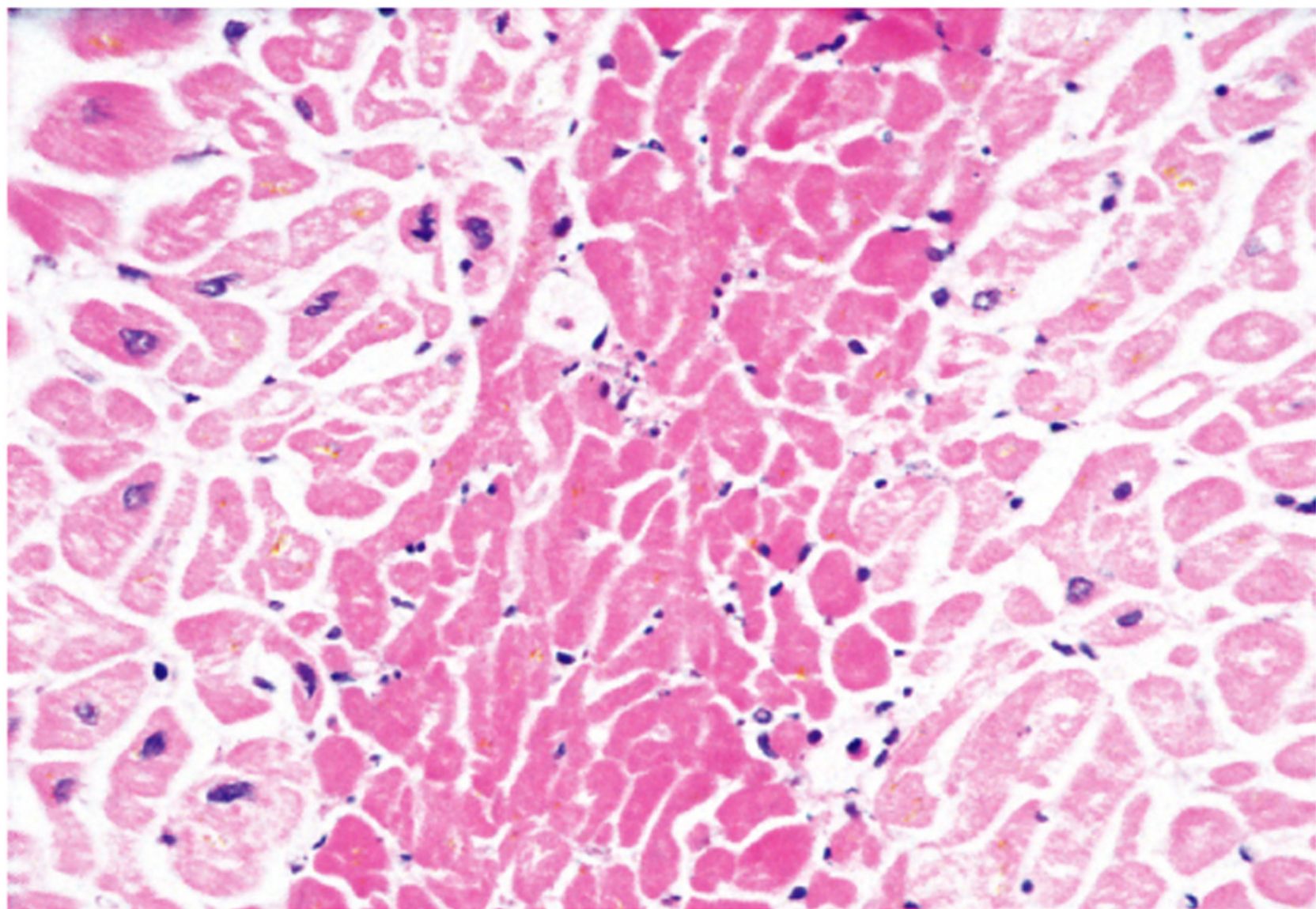


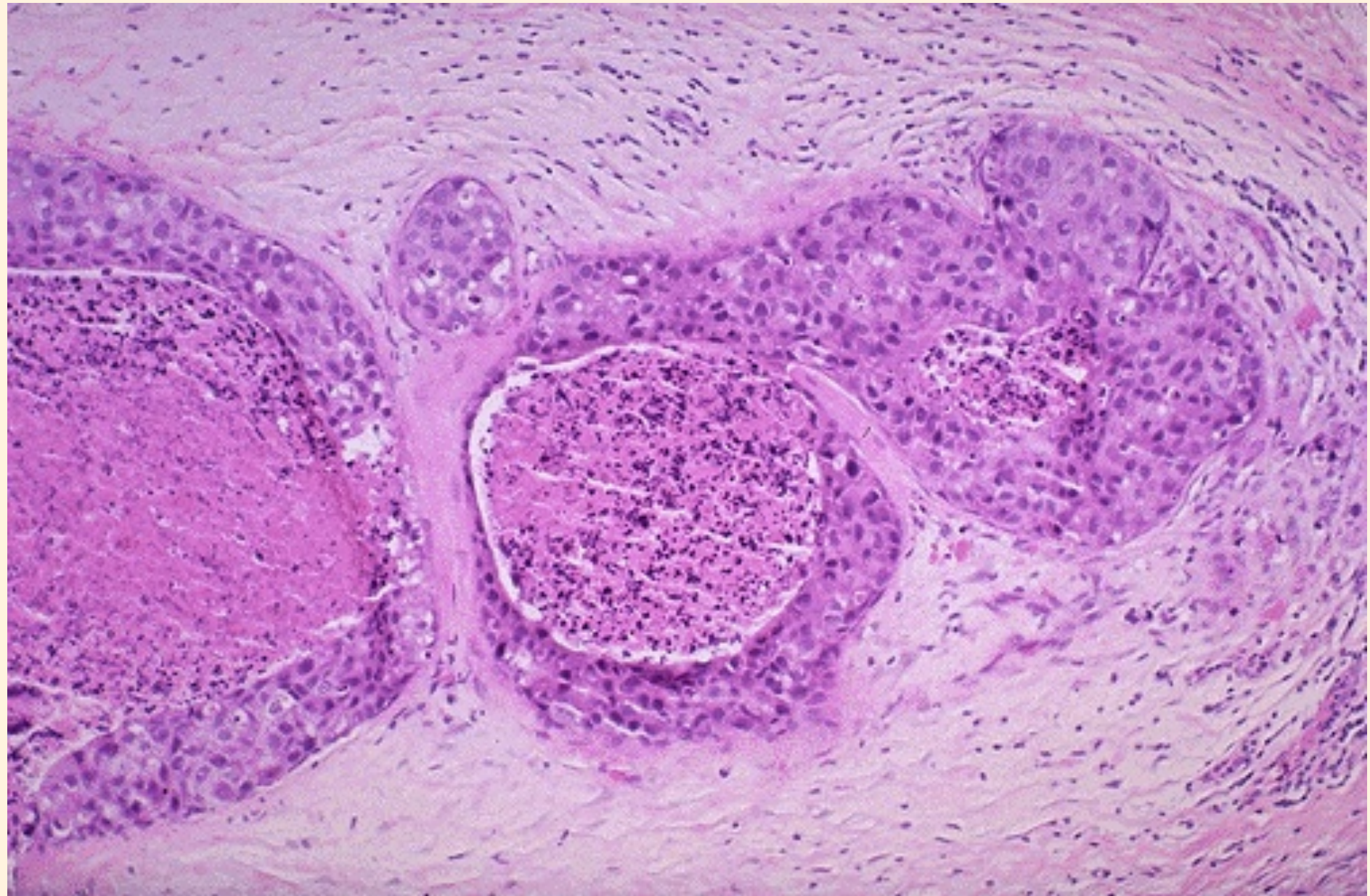


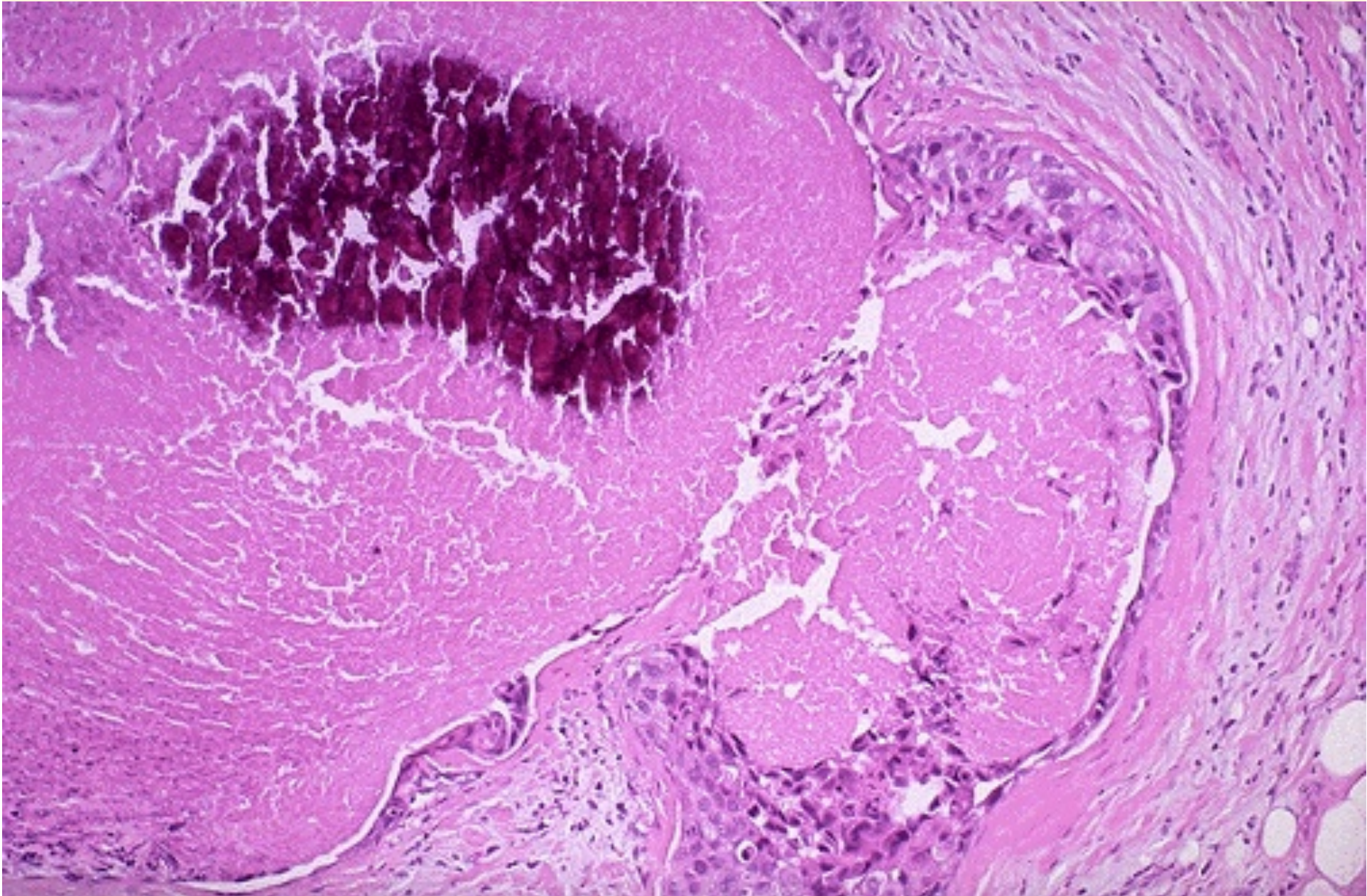










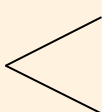


NECROSI COLLIQUATIVA:

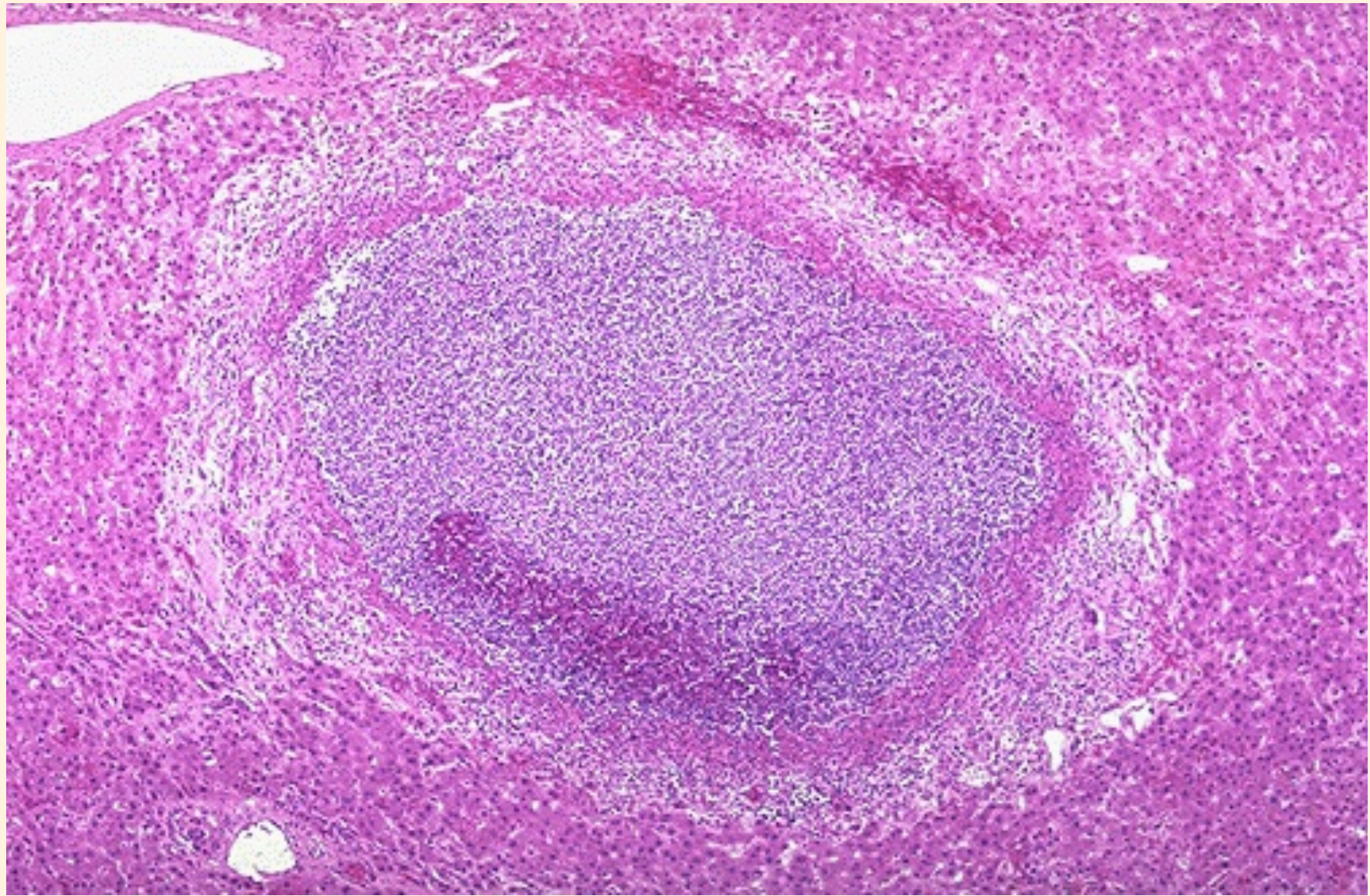
prevalenza dei fenomeni autolitici ed eterolitici

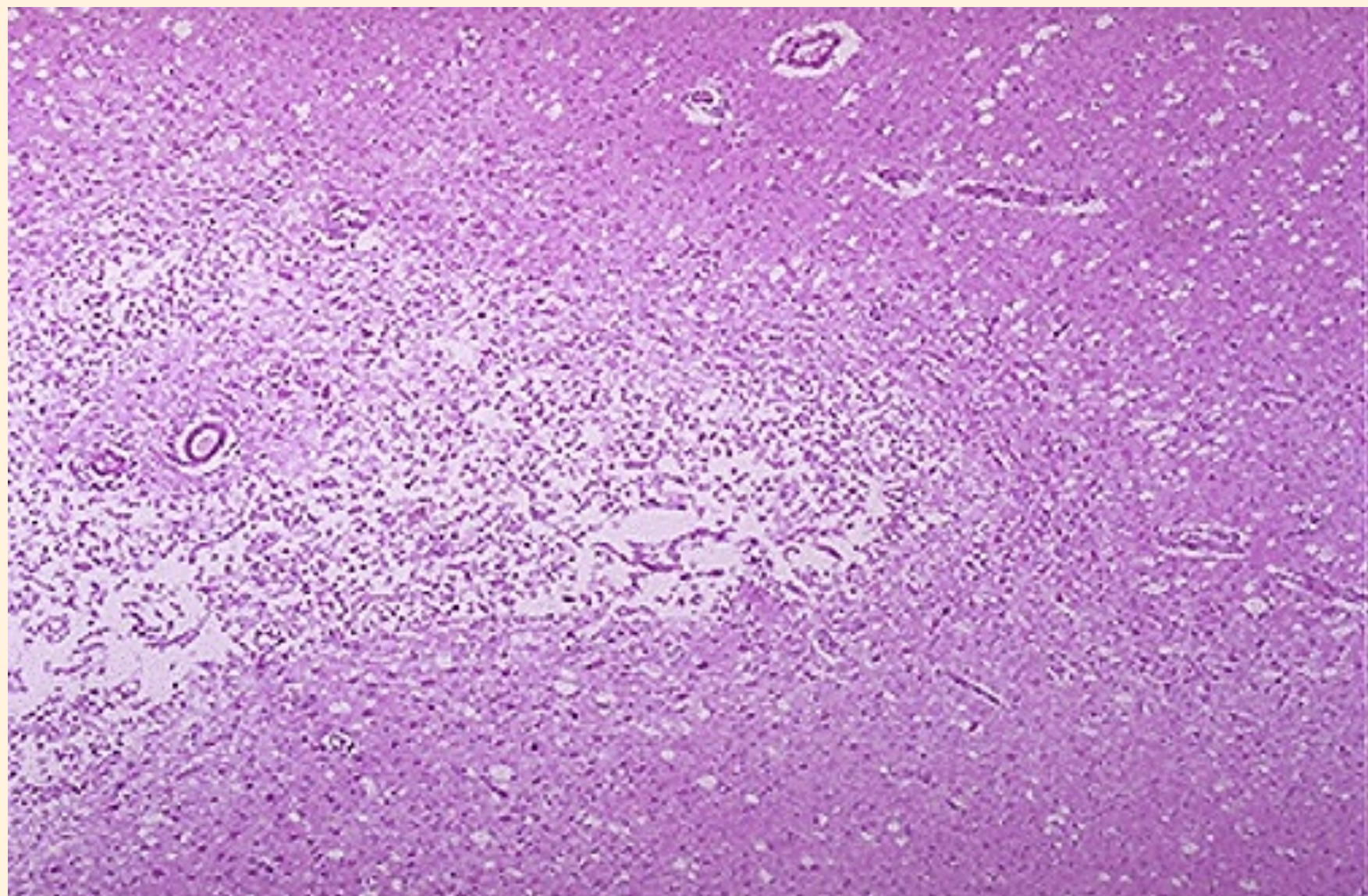
Aspetti macroscopici: distruzione rapida dei tessuti, materiale poltiglioso cremoso + o – fluido (es. pus).

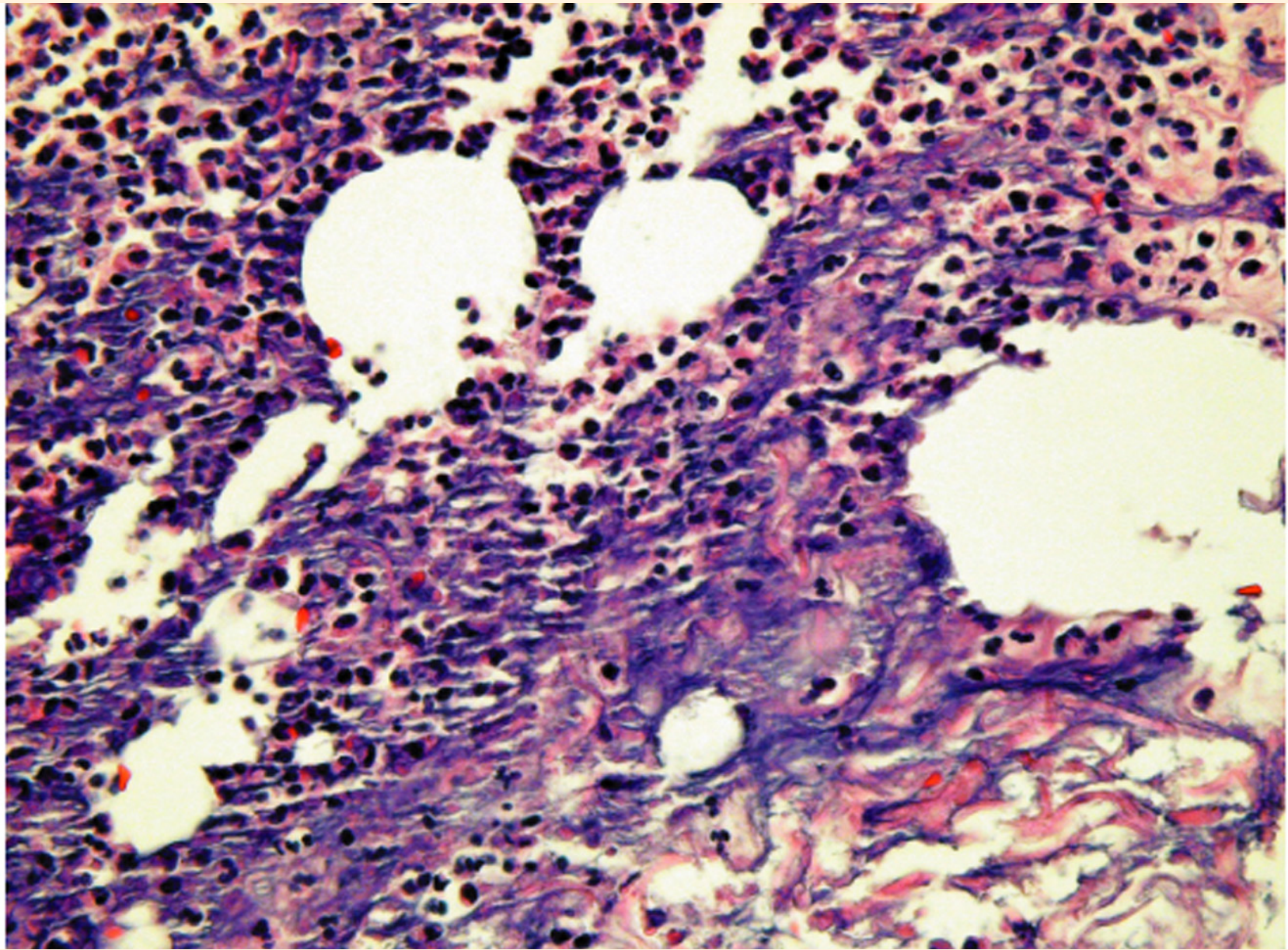
Aspetti microscopici: rapida scomparsa dei limiti cellulari.
Detriti nucleari, detriti cellulari, granulociti in regressione.

Causa:  Infezioni acute - flogosi purulente (ag. Batterici)
Anossia (SNC: rammollimento bianco)

Sedi: ubiquitaria







■ **Necrosi caseosa**

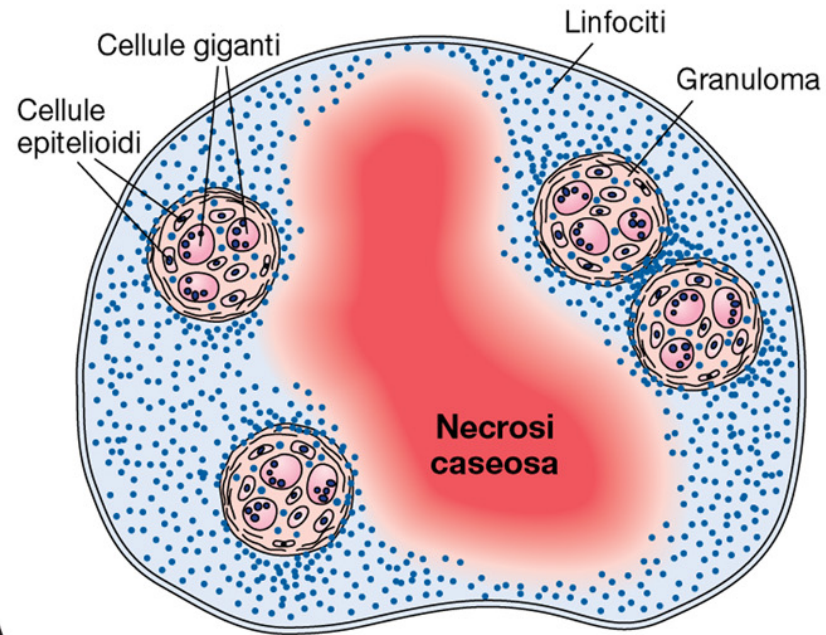
- Necrosi per coagulazione + lipidi complessi (capsula bacilli distrutti)

Aspetto di formaggio fuso

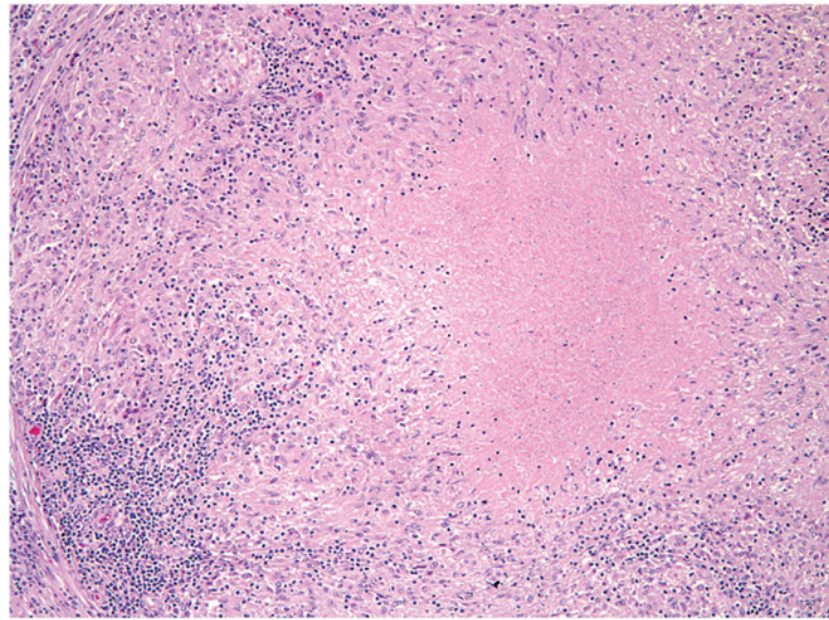
Macro: tessuto semifluido

Istologia: aree di materiale amorfo, acidofilo, comprendente a volte detriti cellulari, delimitate da **reazione granulomatosa**
Calcificazione frequente.

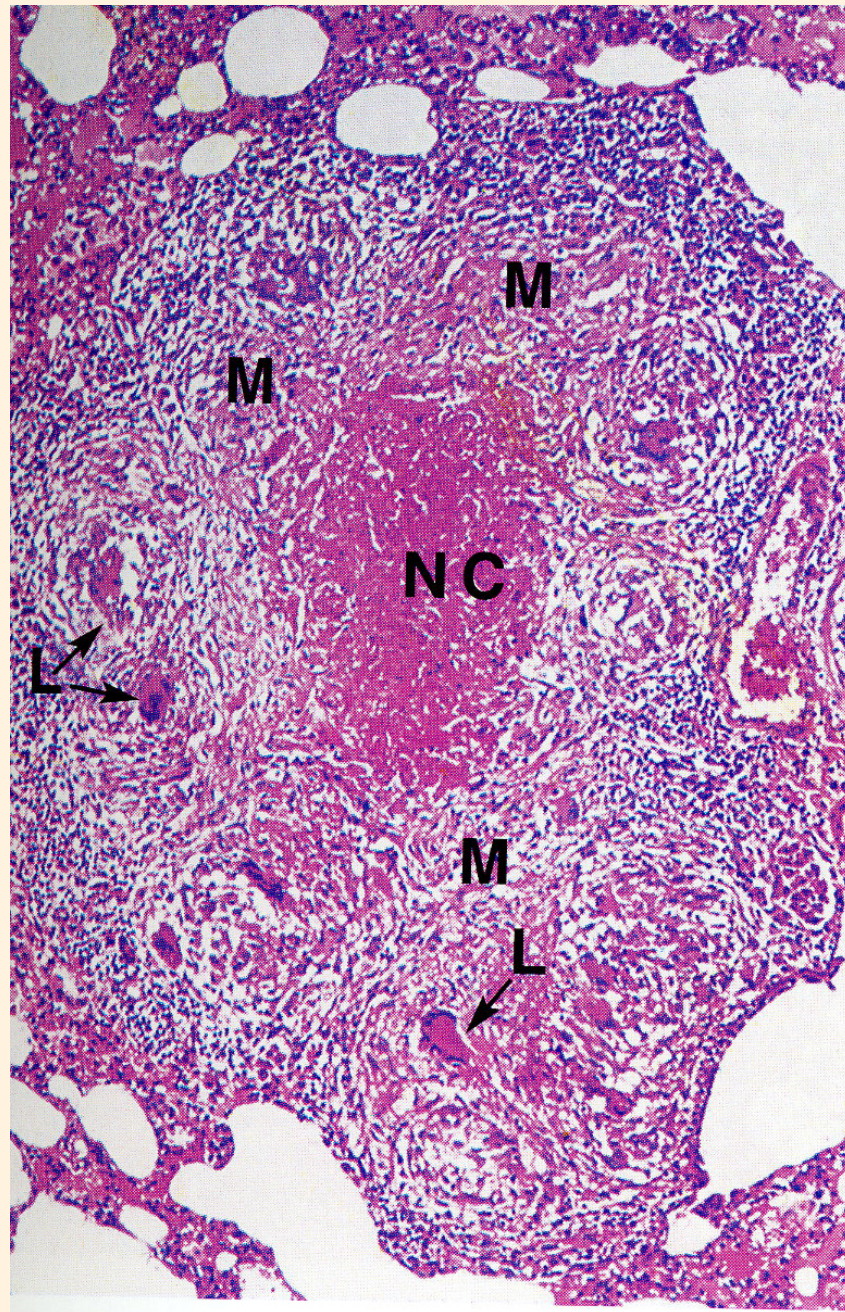
Malattie infettive granulomatose: TBC, lebbra, sifilide....



A



B



- **Liponecrosi:** aree focali distruzioni del tessuto adiposo con liberazione di grassi neutri (reazione macrofagica)
- **Steatonecrosi (necrosi enzimatica):** distruzione e digestione del tess. adiposo per azione di lipasi con liberazione di acidi grassi e saponificazione
- **Necrosi fibrinoide** Frequente nella patologia da immunocomplessi. (Complessi AA + fibrina)
- **Necrosi gangrenosa:** Dovuta a un processo di ischemia (trombosi, arteriopatie)
Necrosi coagulativa + sovrapposizione batterica.
Tessuti mesenchimali arti inferiori

Apoptosi


- **Morte cellulare, programmata geneticamente, in risposta a segnali molecolari interni od esterni alla cellula**
- Evento fisiologico, complemento della proliferazione cellulare nella normale **omeostasi tissutale** (*tessuti labili*)
- Eliminazione di cellule danneggiate o malate: le cellule *sane inattivano i geni funzionali e attivano i geni che portano alla morte*
- -geni propri dell'apoptosi (quali cellule devono morire)
- -geni esecutori della morte cellulare
- -geni che controllano la fagocitosi e la digestione delle cellule morte

Fenomeno diverso dalla necrosi (morte cellulare degenerativa) per:


- Morfologia
- Biochimica
- Significato

APOPTOSI

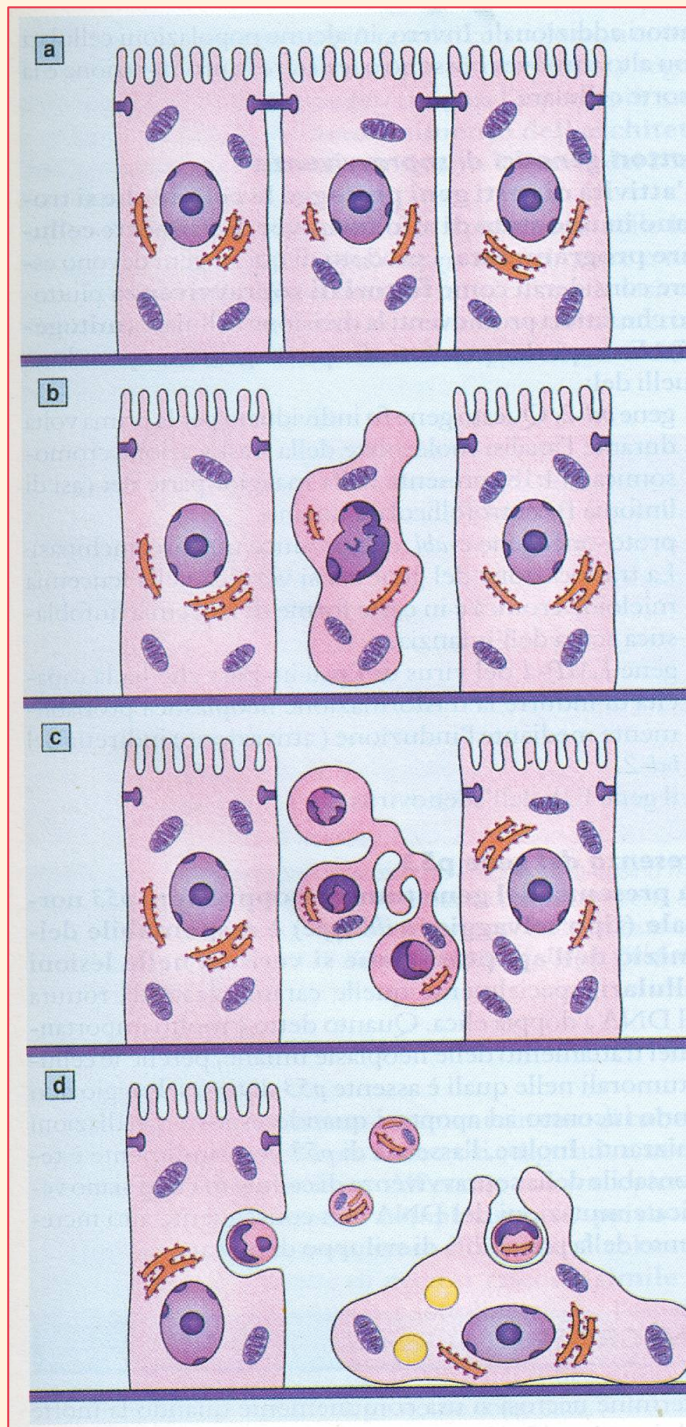
Fenomeno spontaneo

- 
- Embriogenesi
 - Cause ormonali
 - Tumori
 - Alterazioni immunitarie
 - Infezioni virali

Fortemente accentuato da

- 
- Farmaci chemioterapici
 - Terapie radianti
 - Ipertermia
 - Terapie con blocco o inibizione ormonale

MORFOLOGIA DELL' APOPTOSI



APOPTOSI / NECROSI ASPETTI ISTOLOGICI

APOPTOSI

- Singole o poche cellule
- Zolle cromatiniche addossate alla m. nucleare + addensamento citoplasma
- Convulsioni m. nucleare
- Frammentazione del nucleo in particelle circondate da doppia membrana:
corpi apoptosici
- Fagocitosi dei corpi apoptosici
- Loro digestione lisosomiale
- Fenomeno rapido nel tempo
- Tumori: distribuzione ubiquitaria

NECROSI

- Aree di cellule contigue
- Addensamento irregolare della cromatina
- Progressiva scomparsa della m. nucleare
- Conservazione complessiva della forma nucleare e cellulare
- Rigonfiamento e disintegrazione
- Fagocitosi + **flogosi**
- Fenomeno lento nel tempo
- Tumori: aree centrali

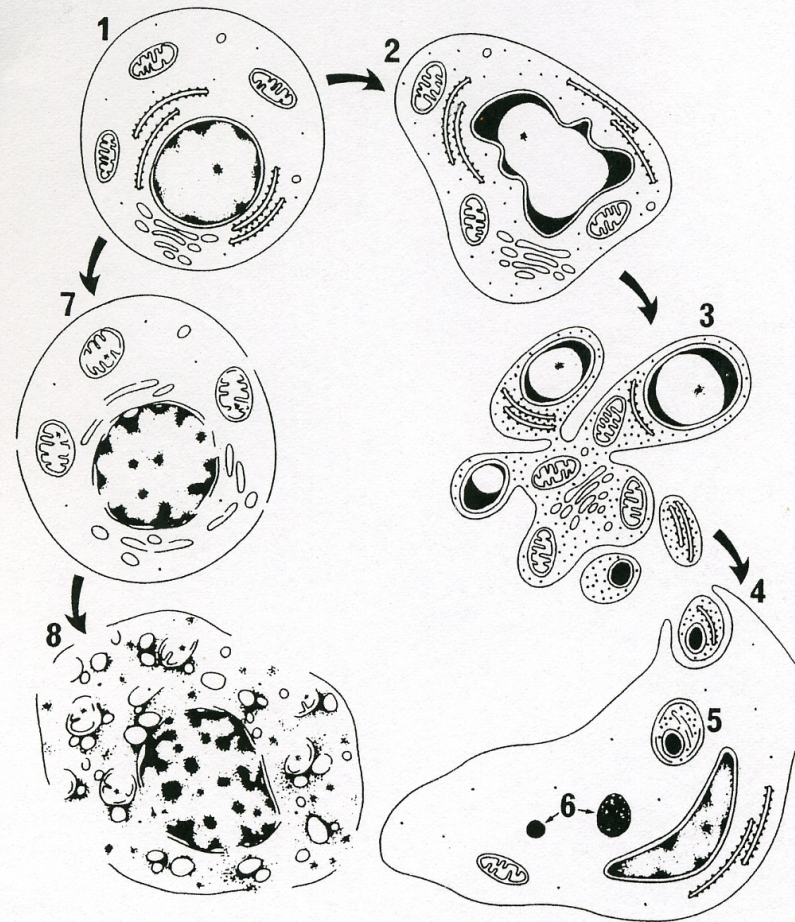
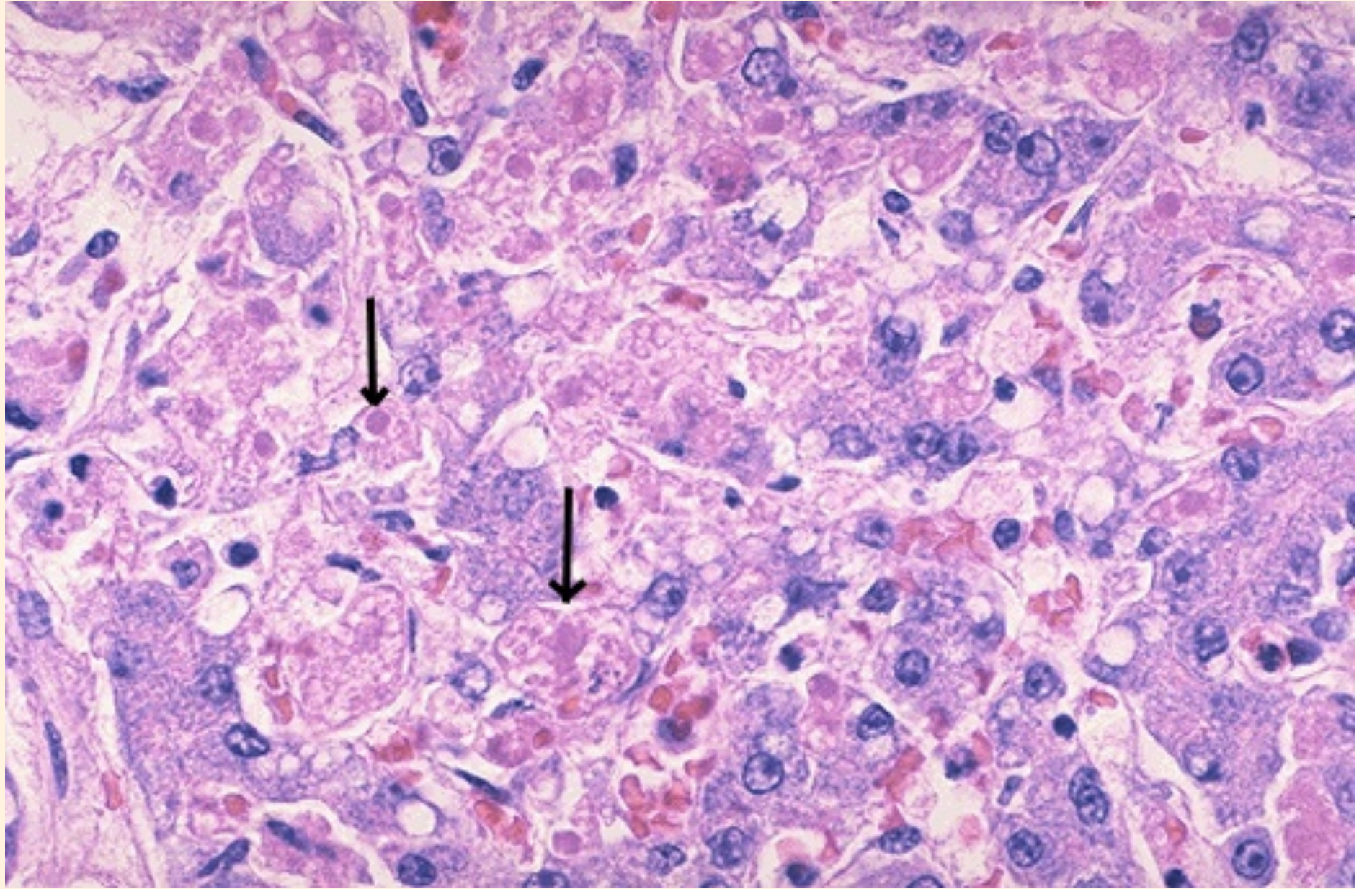


Figure 1. Diagram illustrating sequence of ultrastructural changes in apoptosis (2-6) and necrosis (7 and 8). (1) Normal cell. Early apoptosis (2) is characterized by compaction and margination of nuclear chromatin, condensation of cytoplasm, and convolution of nuclear and cell outlines. (3) At a later stage, the nucleus fragments, and protuberances that form on the cell surface separate to produce apoptotic bodies, which (4) are phagocytosed by nearby cells and (5 and 6) degraded within lysosomes. (7) The development of necrosis is associated with irregular clumping of chromatin, marked swelling of organelles and focal disruption of membranes. (8) Membranes subsequently disintegrate, but the cell usually retains its overall shape until removed by mononuclear phagocytes.





BIOCHIMICA DELL'APOPTOSI

Via intrinseca o mitocondriale

Via estrinseca (recettori di morte)

- Attivazione di proteasi endocellulari “caspasi” (iniziatrici ed effettrici)
- Attivazione endonucleasi endogena
- Scissione e frammentazione del DNA in frammenti identificabili elettroforeticamente (multipli di 180-200 paia di basi)

Caratteristico aspetto “a scala” all'elettroforesi

(**NECROSI**: frammentazione casuale del DNA senza particolari aspetti all' EF)

Condensazione citoplasmatica:

- Modificazioni del citoscheletro (Beta tubulina)



protuberanze della m. citoplasmatica

- Aumento legami catene proteiche



Stabilità corpi apoptosici nello spazio extracellulare

Fagocitosi: fenomeno rapido (Recettori di membrana specifici sui macrofagi)

↳ Mancata lisi cellulare: assenza di flogosi

CALCIFICAZIONI TISSUTALI: accumuli di sali di calcio nei tessuti.

-ASPETTO MACROSCOPICO: da minute granulazioni biancastre a grossolane concrezioni

-ASPETTO MICROSCOPICO: granuli o zolle intensamente basofile

-CHIMICA: fosfati, ossalati, carbonati di Ca^{+}

Aspetto particolare: corpi psammomatosi (*a bulbo di cipolla*)

- Frequenti in numerose malattie.
- Disfunzione di un tessuto.
- Calcio precipita sotto forma di fosfato (90%),o carbonato o ossalato (10%).
- Colorazione blu con EE, nera Von Kossa.

• **TIPI DI CALCIFICAZIONE:**

DISTROFICA.

METASTATICA

AD ETIOLOGIA SCONOSCIUTA (IDIOPATICHE)

A) Calcificazioni secondarie o distrofiche:

accumulo di sali di calcio in tessuti sofferenti o necrotici.



Necrosi
Aterosclerosi
Trombi organizzati
Sclerosi cicatriziali
Tumori (corpi psammomatosi)

MECCANISMO: necrosi cellulare → liberazione di fosforo → fosfato di Ca⁺⁺,
aumento dell'alcalinità nel tess. necrotico.
Liberazione di acidi grassi → saponi insolubili di ca⁺⁺

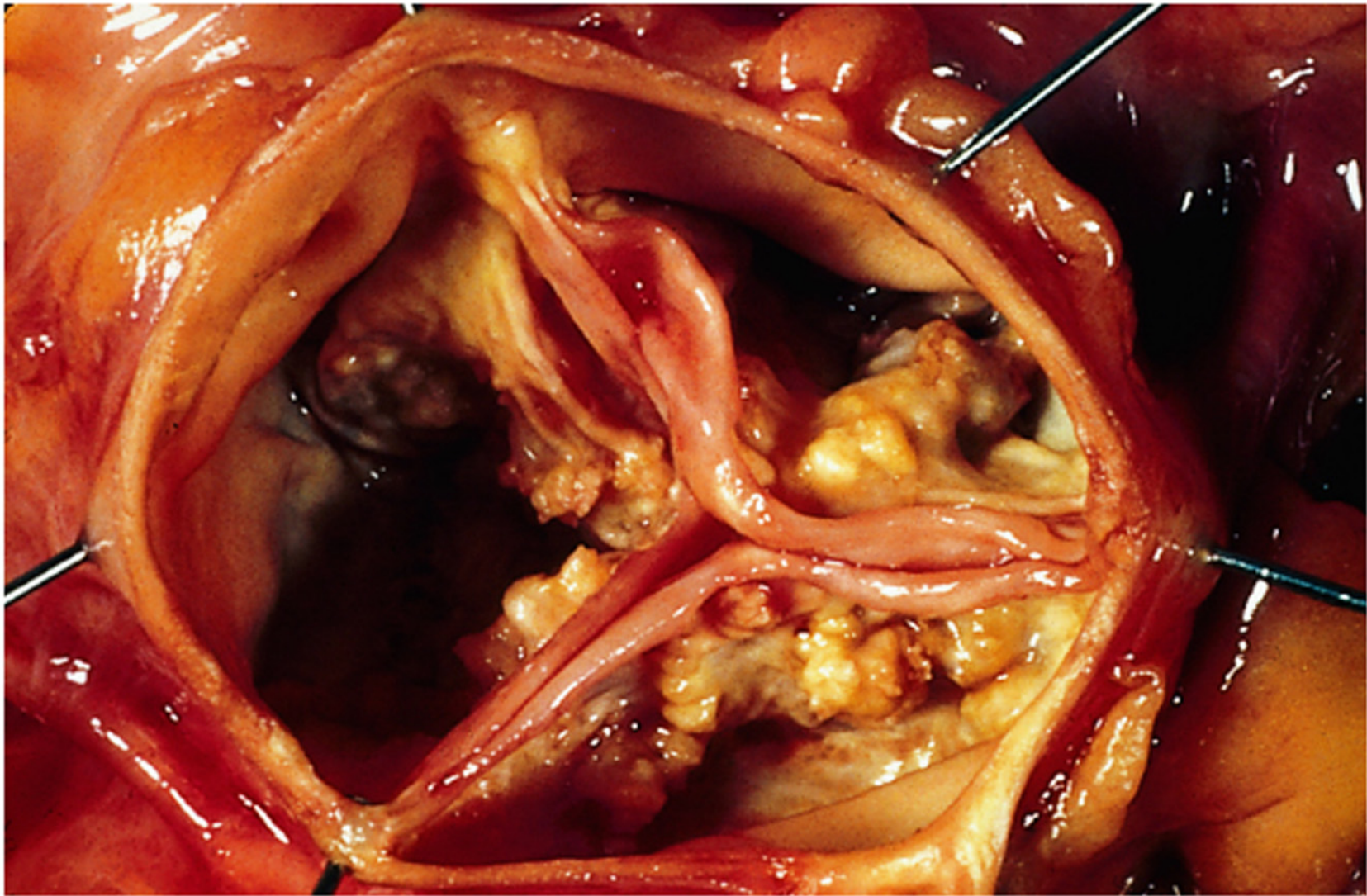
B) Calcificazioni metastatiche: da ipercalcemia

Calcinosi universale: depositi di sali di calcio
In tutti i tessuti.

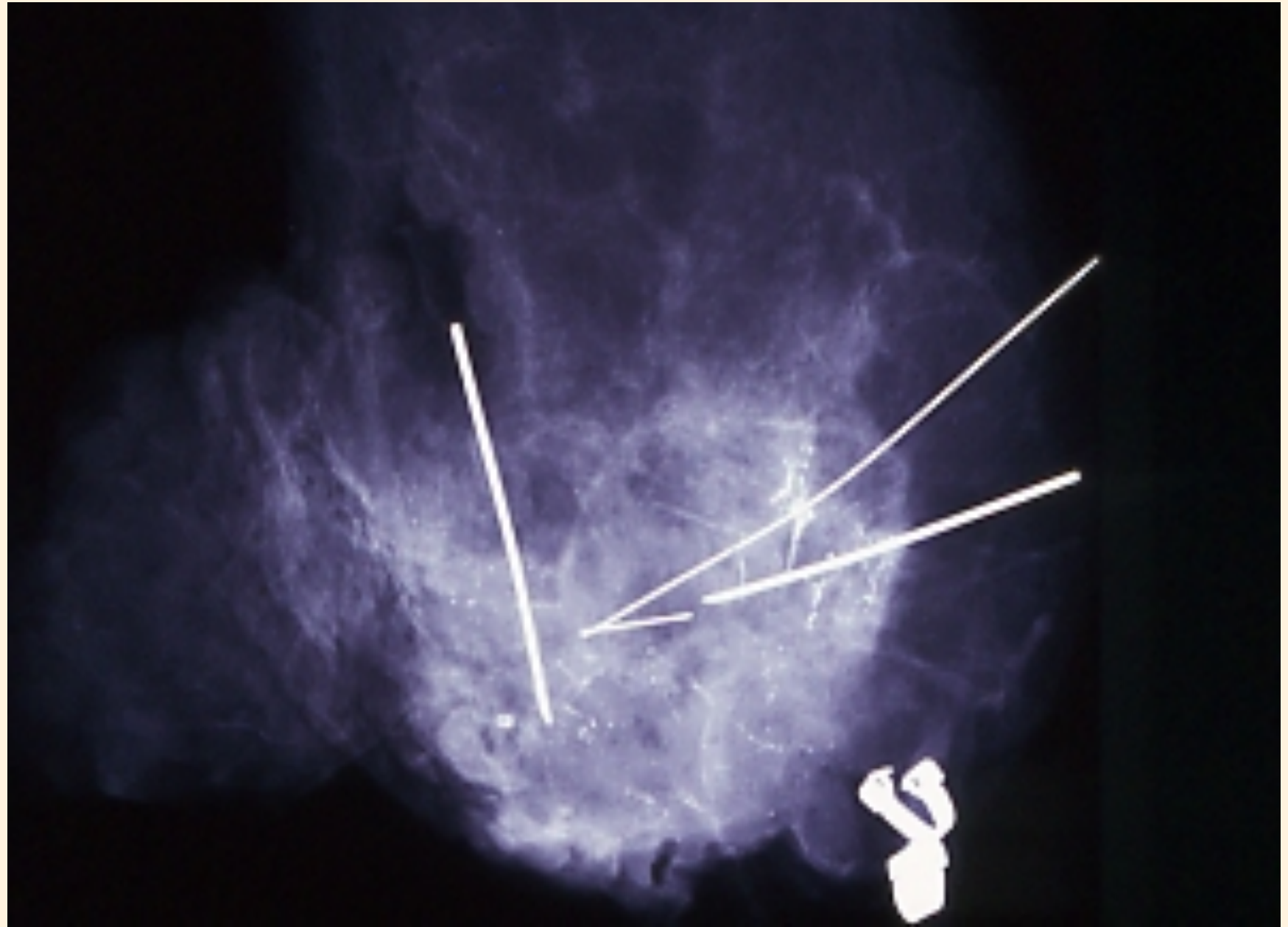
Iperparatiroidismo
Metastasi ossee osteolitiche
Ipervitaminosi D
Atrofie ossee (osteoporosi)
Nefropatie

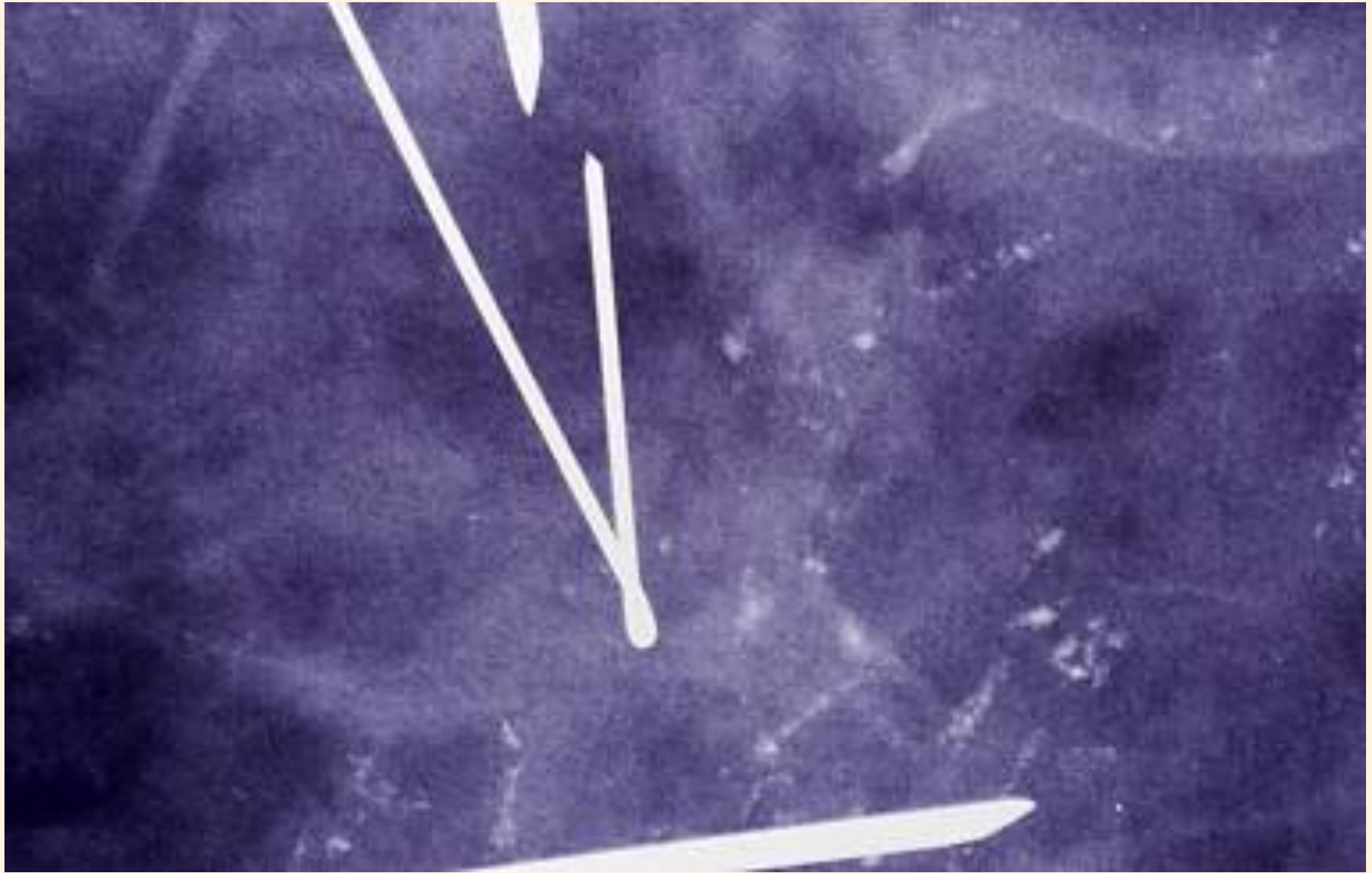
C) Calcificazioni idiopatiche:

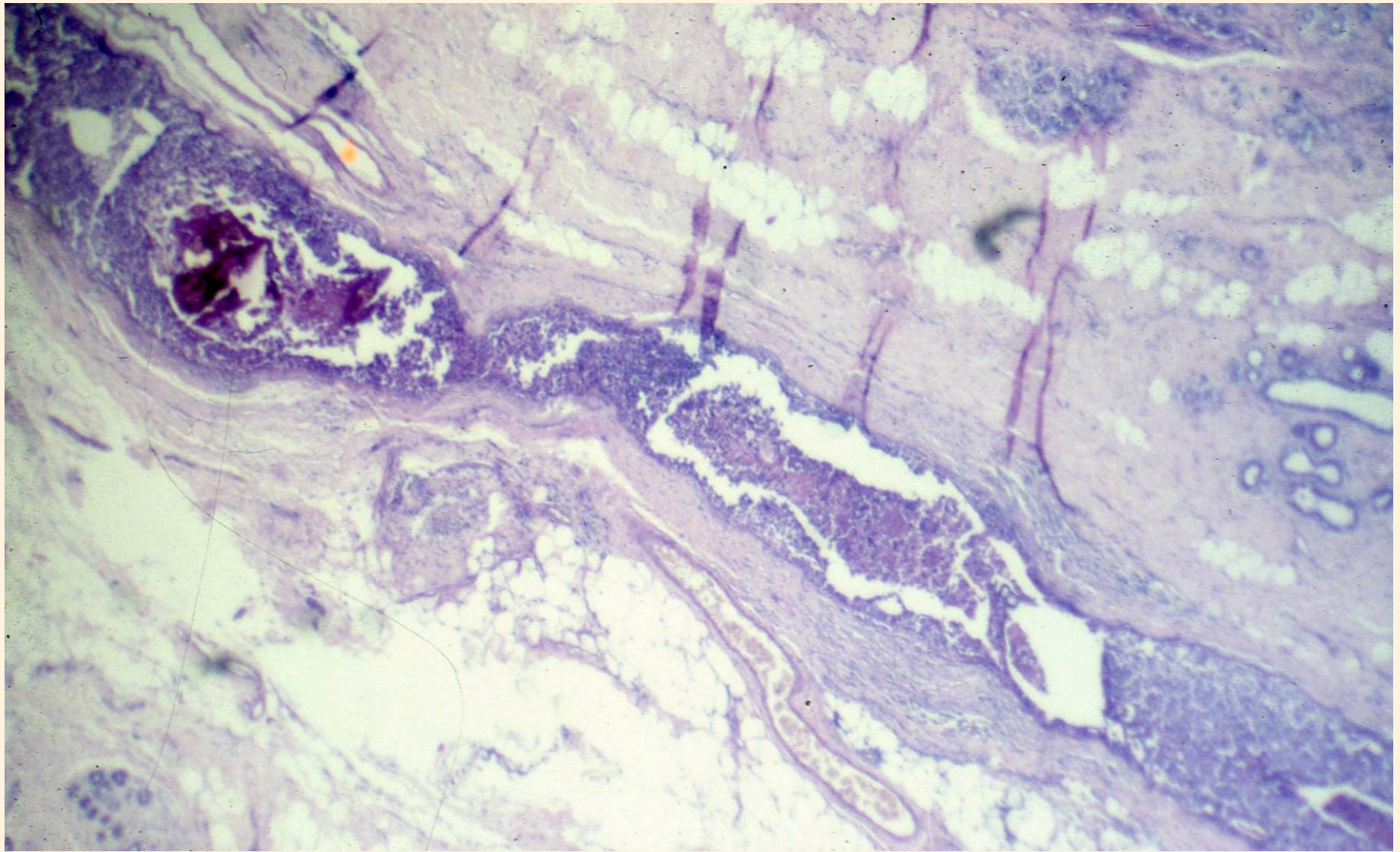
- Calcinosi localizzata del sottocutaneo.
- Calcinosi interstiziale (articolazioni); miosite ossificante.
- TRAUMA?

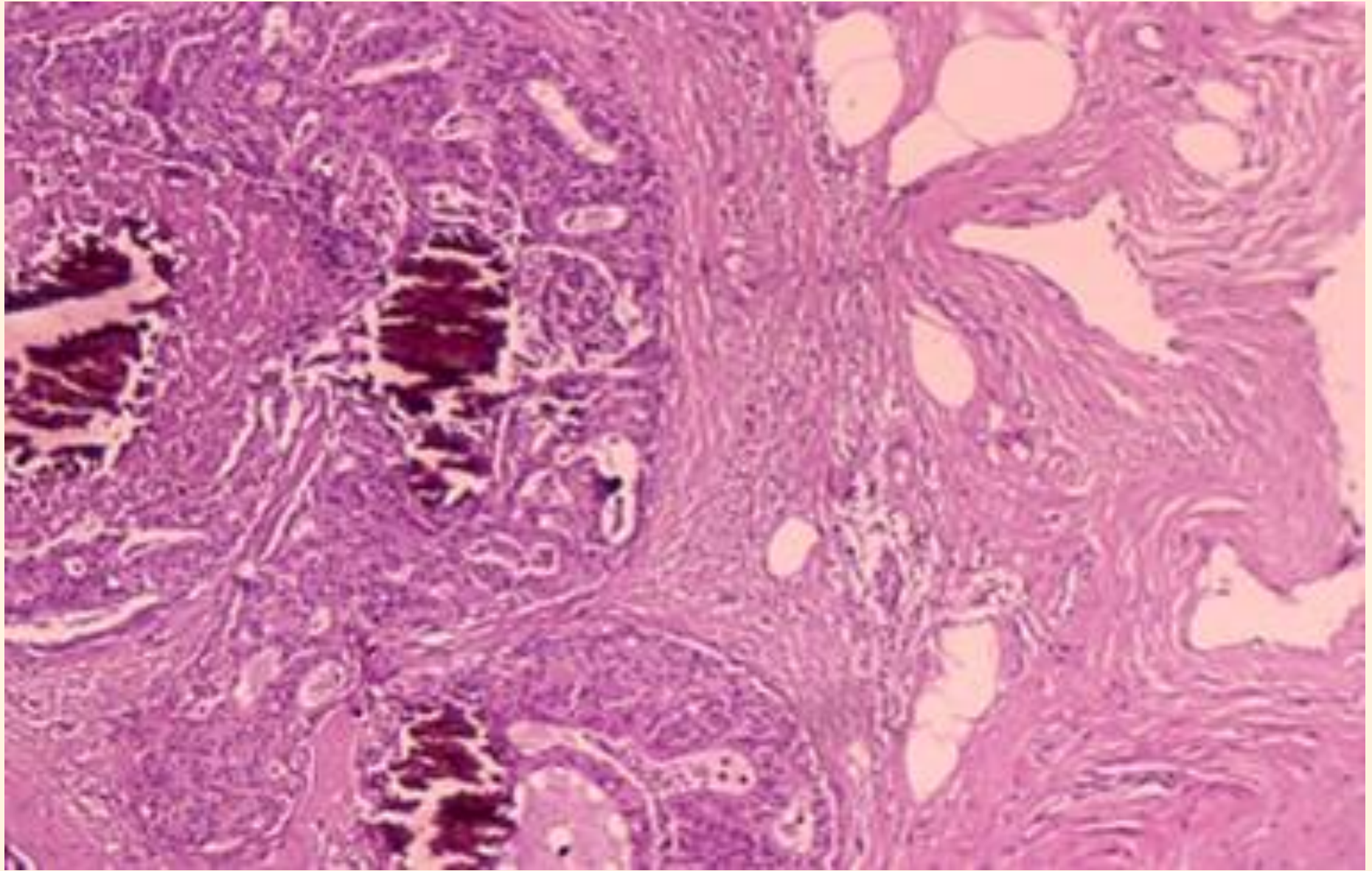


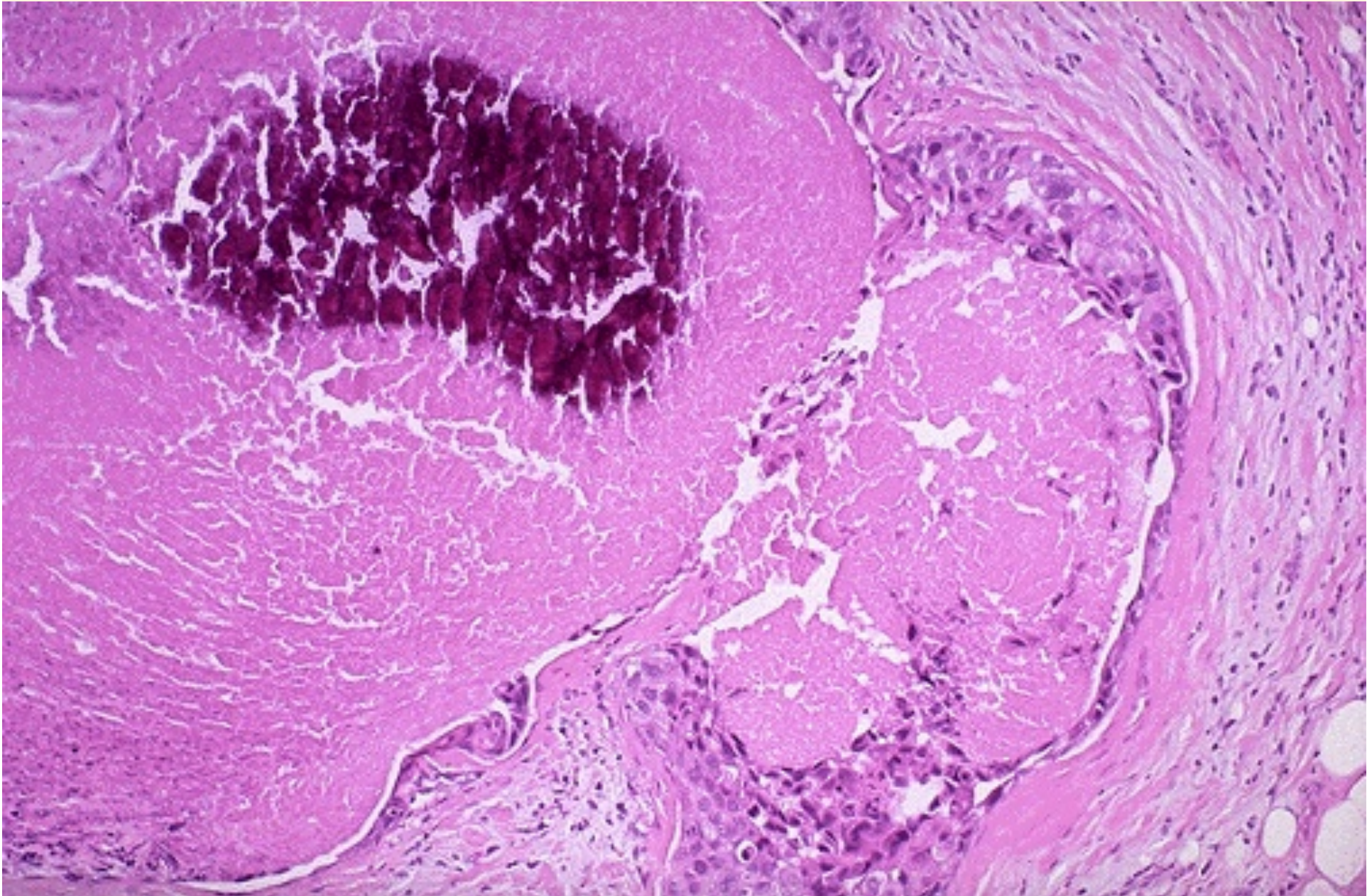














Cristalli di ossalato di calcio

