

INTRODUZIONE ALL' ANATOMIA PATOLOGICA

L'**anatomia patologica** è una branca specialistica della medicina. Ma di che cosa si occupa?

- Il suo ruolo principale è quello di fornire le **basi patologiche del ragionamento clinico**, ovvero dalle alterazioni presenti nei tessuti e negli organi è possibile seguire un ragionamento clinico che porta alla **diagnosi**.
- Essa è basata sulla **patologia diagnostica**: il lavoro dell'*anatomopatologo* si concretizza nella formulazione di una *diagnosi*, che è l'evento finale del lavoro.
La formulazione della diagnosi si basa su un **metodo morfologico**, cioè si segue un metodo basato sulle *alterazioni* ritrovate nelle *singole cellule* o nei *tessuti*.
- Ha una funzione di **servizio per gli studenti**, poiché permette di:
 - *visionare* organi e lesioni,
 - sviluppare una metodologia di *osservazione* e *descrizione*,
 - permette di imparare il *lessico*,
 - permette di entrare in contatto con le proprie emozioni ed essere *empatici*, poiché dietro ogni vetrino di cellula/tessuto, dietro ogni organo c'è un paziente, una persona.

L'anatomia patologica comporta due *sfide* importanti, ovvero:

1. Cosa c'è dietro l'immagine? Bisogna dare un significato a quella determinata immagine, e per farlo ci avvaliamo di *tecniche* a scopo **diagnostico** e di **ricerca**.

«Tutti gli uomini per natura tendono al sapere. Segno ne è l'amore per le sensazioni: infatti, essi amano le sensazioni per sé stesse, anche indipendentemente dalla loro utilità, e, più di tutte, amano la sensazione della vista: in effetti, non solo ai fini dell'azione, ma anche senza avere alcuna intenzione di agire, noi preferiamo il vedere, in certo senso, a tutte le altre sensazioni. E il motivo sta nel fatto che la vista ci fa conoscere più di tutte le altre sensazioni e ci rende manifeste numerose differenze fra le cose.»

- ARISTOTELE, *Metafisica I*

2. Non si vede solo con gli occhi, perché quel *dato morfologico* non solo va **interpretato**, ma bisogna anche capire quello che c'è oltre il dato morfologico, sfociando nella **biologia molecolare**.

«Descrivere vuol dire tentare delle approssimazioni che ci portano sempre un po' più vicino a quello che vogliamo dire, e nello stesso tempo ci lasciano sempre un po' insoddisfatti, per cui dobbiamo continuamente rimetterci ad osservare e a cercare come esprimere meglio quel che abbiamo osservato»

- I. CALVINO

Nella formulazione della diagnosi c'è anche un background che deve essere preso in considerazione, che è dettato dall'**emozione**, dal vissuto, dalle esperienze di chi osserva, perché alle volte il rispetto rigoroso dei parametri morfologici non basta, ma è l'**intuito**, l'istinto che ci porta a vedere quello che va oltre l'immagine.

La **definizione** di *patologia*, e quindi di anatomia patologica, si fa risalire a **Rudolf Virchow**, un famoso *istologo*, che per *patologia* intendeva lo "studio delle modificazioni strutturali e funzionali, siano esse riferite a cellule,

tessuti ed organi, che sottendono la malattia, quindi quelle alterazioni che sono indotte dall'insorgenza della malattia."

Gli aspetti della malattia studiati dalla patologia sono:

- ☞ **l'eziologia** o *causa*;
- ☞ **la patogenesi**, ovvero i *meccanismi* che sono alla base dell'insorgenza della malattia;
- ☞ **la morfogenesi** e quindi lo studio delle *modificazioni morfologiche*;
- ☞ **le alterazioni funzionali** e l'**importanza clinica**, perché tutte le volte che c'è un'alterazione morfologica si ha per ricaduta un'alterazione funzionale che ha a sua volta una ricaduta clinica, poiché è l'alterazione funzionale che mette in evidenza la malattia.

La patologia ha molti rami e studia molti aspetti che sono apparentemente distanti tra loro, questi sono:

- **L'autopsia**, un atto medico che deve essere richiesta solo dal medico e non può essere richiesta dalla famiglia. Si fanno anche autopsie su *bambini nati morti* o che muoiono in breve tempo dalla nascita e sono chiamate **autopsie perinatali**.
Negli *Stati Uniti* l'autopsia del medico legale e quella fatta dall'anatomopatologo si sovrappongono con la figura del **coroner**.
in *Italia* invece sono due campi di applicazioni diversi applicate da due figure diverse:
 - I) **Anatomopatologo**: ricerca la causa di morte quando questa è dovuta ad un evento naturale
 - II) **Medico legale**: ricerca la causa quando questa è dovuta ad un evento esterno
- **L'istopatologia**, che studia i tessuti alterati
- La **citopatologia**, che studia le singole cellule alterate
- La **microscopia elettronica**, fa ricorso al *microscopio elettronico* che ha un potere di risoluzione che permette di vedere tutti gli *organelli* di una cellula, quali mitocondri, reticolo endoplasmatico liscio e ruvido ecc.
- Le **colture cellulari**, usate per lo studio farmacologico degli agenti chemioterapici, sono quindi molto utilizzate per la sperimentazione in vivo di farmaci.
- Le **tecniche di immunistochemica**
- La **biologia molecolare**

Quali sono le discipline diagnostiche?

- ❖ **Diagnostica per immagini** che formula una diagnosi attraverso l'osservazione di immagini corporee ottenute con diversi mezzi fisici, quali raggi X ecc.
- ❖ **Medicina di laboratorio** che formula la diagnosi attraverso prodotti delle cellule (sangue, urine, feci) analizzati attraverso mezzi chimici, fisici e biologici.
- ❖ **Anatomia patologica**

L'unica diagnosi che ha valenza medico-legale è la **diagnosi anatomo-patologica**, poiché le diagnosi radiologiche e laboratoristica sono orientative e possono combaciare con la diagnosi anatomo-patologica.

TECNICHE DI ISTOPATOLOGIA

TIPI DI CAMPIONE E PRELIEVO

Qual è l'iter metodologico per il riconoscimento del processo patologico in atto?

1. **L'identificazione dell'eziologia**, quando questa è possibile;
2. **valutazione entità del danno**, ad esempio l'estensione di un tumore, quali organi coinvolge e quali via di metastatizzazione utilizza;
3. **indicazione prognostica**, ovvero vengono valutate le possibili evoluzioni della malattia;
4. **identificazione delle alterazioni molecolari**, che possono essere fondamentali sia per fini prognostici sia per fini terapeutici.

Questo iter per il riconoscimento della patologia utilizza vari tipi di campioni, ma le macrocategorie principali sono 4:

- **Campioni istologici**, che si dividono in
 - ☞ **Biopsie**, campioni piccoli quali *frammenti di tessuti*
 - ☞ **campioni chirurgici**, campioni grandi come *organi* e parti di essi
- **Campioni citologici**, sono quelli che consentono di studiare le singole cellule
- **Esami intraoperatori**
- **Campioni autoptici**

Esempi di campioni istologici:

- **Agobiopsia**, può essere eseguita tramite
 - ☞ **controllo ecografico**
 - ☞ tramite **TAC** (lesione focale)
ed è effettuata su: *mammella, polmone, prostata* o ogni qual volta abbiamo **lesioni profonde**.

Viene fatta anche:

- ☞ **a cielo coperto**, cioè senza guida ecografica, quando la *lesione* non è unica o nodulare ma è *diffusa* a tutto il parenchima.
Effettuata a carico di midollo osseo (*BOM, biopsia osseo-midollare*, si fa con malattie che si pensa coinvolgano il sangue o il midollo), fegato (*agobiopsia epatica*) e rene (*agobiopsia renale*).

- **Biopsia endoscopica**, si fa in corso di endoscopia, una tecnica basata sul ricorso dell'*endoscopio*, uno strumento a fibre ottiche che viene utilizzato da personale medico *per studiare le mucose di organi cavi che presentano un lume centrale*:
 - ☞ organi del **tratto gastro-enterico** (*gastroscopia*),
 - ☞ organi dell'**apparato respiratorio** (*broncoscopia*),



Figura 1.1a: agobiopsia TAC-guidata; la freccia indica l'immagine radiopaca dell'ago che va ad effettuare un prelievo di una massa (m) ipointensa.
Figura 1.1b: frustolo agobiopistico di 2cm.



Figura 1.2: agobiopsia epatica eco-guidata



Figura 1.3: immagine endoscopica di un tumore del grosso intestino.

- ☞ organi dell'**apparato urinario** (*cistoscopia* o *ureteroscopia*),
- ☞ organi dell'**apparato genitale femminile** (*esame della cavità uterina e del canale cervicale*)

- **Biopsia chirurgica**, che può essere:
 - ☞ **incisionale**, ovvero un prelievo di un frammento di una neoformazione (finalità diagnostica);
 - ☞ **escissionale**, che prevede l'asportazione completa di una neoformazione, rimuovendo anche una minima parte di tessuto sano intorno per una **valenza sia diagnostica sia terapeutica**.

Esempio di biopsia escissionale: lesioni pigmentate della cute, quali *nevi* (benigne) e *melanomi* (maligne), linfonodi sedi di metastasi o tumori (*linfomi*)

Per quanto riguarda la **microscopia** sono utilizzate *due tipologie di strumenti*:

- 1) **Microscopia ottica**, ha una risoluzione massima di 1000x, si distinguono due punti con una distanza massima di 200 nm
- 2) **Microscopia elettronica**: vi sono due tipologie:
 - ☞ **A trasmissione (T.E.M)**, si distinguono due punti con una distanza massima di 0,1 nm con una R max di 1.000.000x
 - ☞ **A scansione (S.E.M)**, ha una risoluzione massima inferiore di quello a trasmissione.

Le **applicazioni della microscopia elettronica** sono vaste e vanno dalla *biologia cellulare animale e vegetale*, alla *struttura dei materiali*, al *biomonitoraggio ambientale*, al *monitoraggio dei metalli pesanti* e infine allo studio ed analisi di *materiali biocompatibili*.

GESTIONE DEL PRELIEVO

Qual è l'iter del campione prelevato da una biopsia?

1. In primis la **biopsia** non richiede una sala operatoria attrezzata, ma può essere effettuata anche in centri privati tendendo sempre conto della necessità di *ambienti sterili*, essendo essa un intervento chirurgico (seppur minimamente invasivo). Il **prelievo** del campione può essere effettuato da **personale medico**, che effettua la biopsia sul paziente, ponendo poi il campione in un contenitore con **formalina al 10%** (*fissativo* utilizzato in istologia che è neutra e tamponata) per fissarlo immediatamente e per bloccare l'azione degli enzimi autolitici e proteolitici. Sulla *provetta* vengono poi riportate le **generalità del paziente** e a questa si accompagna

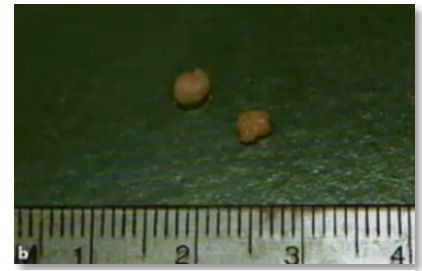


Figura 1.4: frammenti biopsici endoscopici.

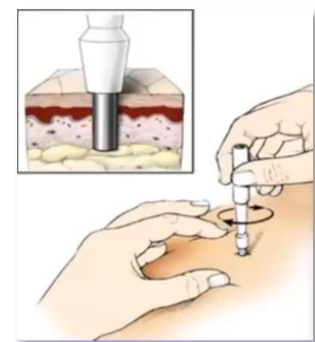


Figura 1.5b: biopsia incisionale

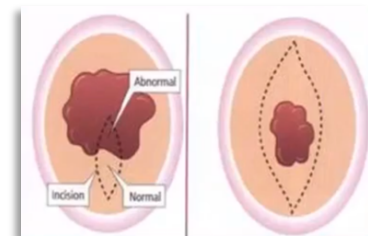


Figura 1.5a: biopsia escissionale.



Figura 1.6: campione operatorio; epatectomia parziale. Nell'area T è presente un tumore rotondeggiante giallastro.

sempre il *modulo di accompagnamento* riportando i **dati di anamnesi** del paziente e i **sospetti clinici** riguardo il campione.

2. A questo punto il **tecnico di anatomia patologica** accetta il prelievo e in primis questo verifica se il campione è in formalina oppure se è fresco, nel caso di campione fresco deve essere immediatamente fissato, verificare se il modulo è compilato adeguatamente, a questo punto a quel prelievo viene assegnato un **numero di protocollo** che sarà abbinato a quel campione per tutto il corso dell'analisi.
3. Il *campione etichettato* a questo punto passa nelle mani dell'*anatomopatologo*, la cui funzione più importante è **descrivere** nella maniera più precisa possibile il campione in esame: egli effettua uno o più prelievi non più grandi di 1 cm² poiché questi poi andranno inseriti in *biocassette* che verranno consegnate di nuovo al *tecnico di anatomia patologica*.
4. Il tecnico pone le biocassette nel **processatore di tessuti**; l'esito finale di questo processo è l'inserimento del piccolo campione in un blocchetto di paraffina. Da questi blocchetti vengono tagliate sezioni di circa 4-5 micron di spessore, con uno strumento definito *microtomo*. Queste sezioni vengono poi **colorate** e **montate** sui vetrini che passeranno all'anatomopatologo,
5. Infine, l'anatomopatologo **esamina** i vetrini al microscopio, formula una **diagnosi**, scrive il **referto** e lo **invia al medico** che ha richiesto l'esame istologico.

Che succede quando, invece, il campione è di tipo chirurgico, ovvero il campione è molto grande? Innanzitutto, si fa una descrizione del campione, ovvero di che **tipologia** è, le sue **dimensioni**, le **variazioni** rispetto all'organo normale e poi bisogna descrivere sia la **superficie esterna** che quella **di taglio**. Si passa poi a vedere le **lesioni**: *il numero, le dimensioni, il colorito, la consistenza, i contorni* e la *distanza minima dal margine di resezione chirurgica*.

FISSAZIONE

La **fissazione** di un campione istologico consiste nell'arresto dei processi vitali a cui non segue la degenerazione delle cellule. Essa consente di avere un *fermo immagine del tessuto* in quel dato momento, fornendo un'immagine il più fedele possibile della realtà delle strutture istologiche. La fissazione è un atto importantissimo nella tecnica istologica, essa deve essere **rapida**, altrimenti subentrano fenomeni autolitici.

Il **tempo utile** per una buona fissazione *varia* a seconda di tre componenti del tessuto:

- la *struttura*;
- la *ricchezza* di enzimi;
- *quantità di sangue*;
 - *tessuti* che hanno **massima resistenza**: *cute, osso* e *tessuti fibrosi*;
 - *tessuti* che hanno **minima resistenza**: il *tessuto nervoso*, il *tessuto gastro-intestinale* e il *tessuto pancreatico*.

La **rapidità** della fissazione dipende da vari fattori:

- *velocità di penetrazione* del fissativo
 - alta velocità di penetrazione: la *formalina* e l'*acido acetico*
 - bassa velocità di penetrazione: l'*alcol* e il *tetrossido di osmio*;
- lo *spessore del tessuto* da fissare;
- la *temperatura*.