

- **Anno Accademico** 2017/2018
- **Nome del corso** ANATOMIA PATOLOGICA
- **CFU e ore** 9 crediti
- **Docenti** Prof. Renato Franco, dott.ssa Marina Accardo
- **Obiettivi del corso:** L'obiettivo del Corso è la comprensione delle modificazioni cellulari, tissutali e degli organi; lo studio deve integrare le informazioni morfologiche e molecolari con quelle cliniche e deve considerare il management del paziente nel processo diagnostico; lo studente dovrà comprendere il ruolo e l'utilizzazione dell'anatomo-patologo in termini di prevenzione, diagnosi, valutazione prognostica e terapeutica delle malattie. Il corso di Anatomia Patologica dovrà fornire allo studente le informazioni relative alle alterazioni morfologiche, macroscopiche e microscopiche, degli organi in corso di malattia, nonché le integrazioni con gli aspetti clinici, senza peraltro tralasciare le implicazioni terapeutiche e prognostiche delle lesioni.
- Per affrontare lo studio della parte sistematica, sono necessari i seguenti **prerequisiti:**  
*Anatomia ed istologia dei vari organi ed apparati*  
*Fisiopatologia dei vari organi ed apparati;*  
*Conoscenza dei parametri bioumorali e delle principali tecniche di imaging.*  
*E' importante che lo studente, al fine di una facilitazione dello studio, abbia conoscenze adeguate delle discipline internistiche.*  
*Per la patologia oncologica lo studente dovrà conoscere gli elementi di management del paziente per la diagnosi morfologica.*

- **Programma Di Anatomia Patologica**

## 1. PARTE GENERALE

- a. *Origini ed evoluzioni della Anatomia Patologica:* Morgagni e Virchow
- b. *Riscontro diagnostico:* normativa. Differenze con l'autopsia giudiziaria. La morte improvvisa. Fenomeni cadaverici. Elementi di tecnica. L'autopsia perinatale.
- c. *Tecnica citopatologica:* tipi di campione; applicazioni di citopatologia. La refertazione
- d. *Tecnica istopatologica:* tipi di campione; la fissazione, il campionamento, la processazione, il taglio, la colorazione ematossilina eosina. Applicazione dell'istochimica, con cenno particolare per PAS, PAS diastasi, Impregnazione Argentica, Rosso Congo, Pearls.
- e. *Tecniche ancillari. Immunistoichimica:* anticorpi monoclonali e policlonali; metodi diretti ed indiretti; immunofluorescenza; tipi di cromogeni, la doppia colorazione: applicazioni; le applicazioni: anticorpi diagnostici, prognostici e predittivi. FISH e ISH: tipi di sonde, break apart, dual color dual fusion; applicazioni nella diagnostica e nella stratificazione prognostica e predittiva. vantaggi, limiti (sensibilità, specificità, complicanze, categorie diagnostiche). PCR e RtPCR.: principi ed applicazioni. Microscopia elettronica: principi ed applicazioni.
- f. *Lesioni anatomopatologiche elementari. Patologia infiammatoria e immunitaria:* Infiammazione acuta e cronica. Immunodeficienze, malattie autoimmuni, rigetto dei trapianti. Il danno cellulare: l'adattamento –iperplasia, ipertrofia, metaplasia, ipotrofia, atrofia, aplasia ipoplasia-; necrosi ed apoptosi. La trasformazione neoplastica: patogenesi formale e molecolare, gli *hallmarks* della trasformazione neoplastica: oncogeni e oncosoppressori; controllo dell'apoptosi; la displasia, l'invasione tumorale, la metastasi; alterazione dello stroma, angiogenesi, i TIL e *checkpoint inhibitors*: CTLA4 e PD1/PDL1; Nomenclatura; differenze tra neoplasia benigne e maligne; aspetti anatomopatologici generali: classificazione; staging e grading; il linfonodo sentinella, l'esame estemporaneo, diagnosi di tumori occulti; classificazione molecolare delle neoplasie. La patologia vascolare: edema, congestione, emorragia, trombosi, embolia e infarto; coagulazione intravascolare disseminata.

## 2. PATOLOGIA CUTANEA

- a. *Lesioni elementari* della cute: quadri di risposta al danno.
- b. *Le dermatiti*: dermatite da contatto, psoriasi, eritema multiforme e lichen

- c. *Le lesioni bollose*: pemfigo e pemfigoide
- d. *Malattie del collagene*: LES e sclerodermia
- e. *Pannicoliti settali e lobulari*
- f. *Patologia non neoplastica dell'epidermide*: le patologie virali (mollusco contagioso e verruca volgare) e patologie iperplastiche (cheratosi seborroica e attinica)
- g. *Neoplasie epiteliali*: quadri clinico-patologici del carcinoma basale, malattia di Bowen e carcinoma squamoso
- h. *Neoplasie melanocitarie*: quadri clinico-patologici di nevi e melanomi. Inquadramento dei nevi particolari: Nevo blu, Nevo di Spitz; nevo di Reed; nevi displastici. I melanomi: caratteristiche istopatologiche del m. a diffusione superficiale, nodulare, acrale lentiginoso, genitale, lentigo maligna/melanoma. Criteri di diagnosi differenziale; parametri prognostici del melanoma; ruolo della patologia molecolare nella diagnosi e nella predizione di risposta alla terapia. Il linfonodo sentinella nell' inquadramento diagnostico del paziente con melanoma. Management delle lesioni pigmentate della cute.
- i. *Neoplasie rare*: sarcoma di Kaposi e carcinoma a cellule di Merkel; classificazione dei tumori annessiali; caratteristiche dei linfomi cutanei e differenze coi linfomi sistemici.

### 3. APPARATO RESPIRATORIO: Polmone e pleura

- a. *Patologia Polmonare infettiva*. Definizione e classificazione delle polmoniti infettive. Quadri clinico-patologici delle polmoniti batteriche: la polmonite lobare e la broncopolmonite; le complicanze. Quadri clinico-patologici delle polmoniti interstiziali. Quadri clinico-patologici delle principali polmoniti dell'immunodepresso e delle polmoniti nosocomiali. La tubercolosi: epidemiologia, etiologia e meccanismi patogenetici; diagnostica della TBC. Quadri clinico-patologici della TBC primaria, TBC primaria progressiva, TBC post-primaria e TBC sistemica.
- b. *Atelettasia*
- c. Quadri clinico patologici delle *bronco pneumopatie cronico-ostruttive*: l'enfisema e la bronchite cronica.
- d. Quadri clinico-patologici delle *bronco pneumopatie restrittive*: polmoniti interstiziali idiopatiche, sarcoidosi e polmoniti da ipersensibilità.
- e. *Pneumoconiosi*: antracosi, silicosi, asbestosi e berilliosi.
- f. La patologia polmonare su base vascolare: edema polmonare; le sindromi da distress respiratorio, differenza tra neonato e adulto; ipertensione polmonare primitiva e secondaria, grading; embolia ed infarto del polmone.
- g. *Tumori*. Epidemiologia, etiologia e classificazione. I tumori non a piccole cellule: carcinoma squamoso, adenocarcinoma ( e novità classificative) e carcinoma a grandi cellule. I tumori a piccole cellule. Uso dell' immunisto chimica nella diagnosi differenziale. La patologia predittiva del carcinoma polmonare non a piccole cellule, con particolare riferimento a EGFR e ALK. Cenni sui rari tumori del polmone. Approccio diagnostico al paziente con masse polmonari e tipologia dei prelievi.
- h. *Patologia pleurica*. Infiammazione della pleura, tipi di versamenti. Il mesotelioma: epidemiologia, etiologia e quadri clinico-patologici. Cenni sull'uso della immunisto chimica nella diagnostica.

### 4. APPARATO CARDIOVASCOLARE

- a. *Patologia vascolare*. Classificazione delle arterosclerosi. L'aterosclerosi: epidemiologia e patogenesi; aspetti delle lesioni elementari, della placca fibrosa, fibroateromasica e della placca complicata. Complicanza aneurismatica della placca. Le vasculiti: aspetti generali e classificazione delle vasculiti primitive sistemiche. Aneurismi: inquadramento, aortopatia degenerativa, aneurisma dissecante e ed aneurisma artrosclerotico.

- b. *Patologia del miocardio*. Il rimodellamento cardiaco (ipertrofia e scompenso cardiaco). La cardiopatia ischemica: meccanismi etiopatogenetici generali. La cardiopatia ischemica aterosclerotica-fisiopatologia e quadri clinico-patologici dell'angina pectoris stabile ed instabile, dell'infarto sub-endocardico e transmurale, della morte improvvisa e della cardiomiopatia cronica. Complicanze dell'infarto. Le miocarditi: eziopatogenesi e classificazione; quadri clinico-patologici. Le cardiomiopatie: eziopatogenesi e quadri morfologici della cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, restrittiva ed aritmogena. La biopsia endomiocardica e patologia del trapianto.
- c. *Patologia valvolare ed endocardica*. Quadri clinico-patologici dei vizi valvolari. La malattia reumatica e le endocarditi batteriche: epidemiologia, eziopatogenesi e quadri clinico-morfologici.
- d. *Patologia del pericardio*. I versamenti e le pericarditi: classificazioni, eziopatogenesi ed esiti.
- e. *Patologia malformativa*: concetti generali e classificazione anatomoclinica.
- f. *Le morti improvvise cardiache*
- g. **d'Amati G, di Gioia CR, Silenzi PF, Gallo P. Three good reasons to perform a postmortem examination in all cases of juvenile sudden death. G Ital Cardiol (Rome). 2009 Apr;10(4):209-15**

## 5. EMATOPATOLOGIA

- a. *Patologia non neoplastica del linfonodo*. Il linfonodo normale: anatomia e fisiologia. Inquadramento delle principali linfadeniti specifiche (TBC, sarcoidosi, toxoplasma, HIV, Mononucleosi) ed aspecifiche (malattia di Castleman)
- b. *Patologia neoplastica dei linfomi*. Concetti di linfoma indolente ed aggressivo. Il linfoma non Hodgkin: classificazione, caratteri generali degli aspetti istologici, immunofenotipici e molecolari. La stadiazione. I meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica dei linfomi B. I linfomi B periferici. Aspetti epidemiologici, quadri clinico-patologici, immunofenotipici e molecolari del linfoma a piccoli linfociti, follicolare, linfoplasmacitico, marginale e mantellare, il linfoma diffuso a grandi cellule B (GC e ABC), linfoma di Burkitt. I meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica dei linfomi T. I linfomi T periferici: cenni classificativi. Aspetti epidemiologici, quadri clinico-patologici, immunofenotipici e molecolari del linfoma anaplastico e della micosi fungoide. I linfomi dei precursori B e T: il linfoma linfoblastico. Le neoplasie plasma cellulari. Il linfoma di Hodgkin: epidemiologia, patogenesi, immunofenotipici e quadri clinico-patologici del linfoma di Hodgkin classico e a predominanza linfocitaria. Applicazioni di diagnostica molecolare all'inquadramento dei linfomi: la clonalità e l'identificazione delle traslocazioni patognomoniche mediante PCR e FISH. Approccio diagnostico alla patologia del linfonodo.
- c. *Patologia della milza*. Classificazione delle splenomegalie
- d. *Patologia del timo*. Classificazione dei timomi.
- e. *Patologia del midollo emopoietico*. Classificazione e quadri clinico-patologici delle mielodisplasie e delle malattie mieloproliferative. Cenni classificativi delle leucemie acute. La biopsia osteomidollare nell'inquadramento delle patologie del midollo osseo.
- f. **Monografie: Ronchi et al. MALT gastric lymphoma: an update of pathogenetic features WCRJ 2016; Collina et al. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution Infectious Agents and Cancer 2012**

## 6. PATOLOGIA DEL TRATTO GASTROENTERICO

- a. *La biopsia endoscopica digestiva*. Modalità d'invio all'anatomopatologo del campione per un adeguato orientamento, fondamentale per un corretto esame istologico

- b. *Patologia dell'esofago*. Anomalie congenite. Patologia da alterazione motoria. Patologia infiammatoria: quadri clinico-patologici della malattia del reflusso gastroesofageo e dell'esofago di Barrett. I tumori esofagei, il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma.
- c. *Patologia dello stomaco*. Classificazione ed eziopatogenesi delle gastriti; alterazioni morfologiche di base. L'ulcera peptica e duodenale: quadri clinico-patologici. I tumori dello stomaco: classificazione. Il carcinoma gastrico: epidemiologia, etiologia e patogenesi; quadri clinico-patologici delle precancerosi, dell'early gastric cancer e dell'advanced gastric cancer. La patologia predittiva nel carcinoma gastrico e classificazione molecolare. Il linfoma MALT: quadri clinico-patologici e molecolari. Ruolo della biopsia endoscopica nella diagnostica della patologia gastrica.
- d. *Patologia dell'intestino*. Patologia malformativa: megacolon agangiare e diverticolo di Meckel. Patologia ischemica ed infarto. Inquadramento del malassorbimento intestinale; quadri clinico-patologici della malattia celiaca. Quadri clinico-patologici delle malattie infiammatorie croniche intestinali: il morbo di Crohn, la RCU e le coliti indeterminate; complicanze. Tipologie di polipi intestinali. La sequenza adenoma-carcinoma. Gli adenocarcinomi del colon e del retto; quadri clinico-patologici. La patologia predittiva nei tumori intestinali: ras e l'instabilità dei microsatelliti.
- e. *Tumori Gastro-intestinali rari*. GIST, NET e linfomi. Criteri classificativi.
- f. *Monografia: Panarese I, Predictive biomarkers along gastric cancer pathogenetic pathways*. Expert Rev Anticancer Ther. 2017 May;17(5):417-425.

## 7. PATOLOGIA DI FEGATO E PANCREAS

- a. *Patologia epatica e della colecisti*. La biopsia epatica nell'approccio al paziente con patologia del fegato: ruolo, indicazioni, possibilità e limiti nella diagnostica; le applicazioni della colorazione istochimica. Le lesioni elementari del fegato: necrosi, fibrosi, infiammazione, colestasi, steatosi. Epatiti infettive: inquadramento generale. Epatite virale acuta, fulminante, cronica. Malattia alcolica del fegato: steatosi, epatite alcolica. Malattie tossico-metaboliche: NASH, emocromatosi e morbo di Wilson. Cirrosi: morfogenesi, classificazione. Colangiti e colangite sclerosante primitiva. Tumori del fegato benigni e maligni con particolare riferimento al carcinoma epatocellulare. Colecisti: colecisti e carcinoma della colecisti.
- b. *Patologia del pancreas*. Pancreatiti acute, croniche e complicanze. Quadri istopatologici del diabete mellito, tipo 1 e 2. Quadri clinico-patologici dell'adenocarcinoma pancreatico, delle neoplasie del pancreas esocrino benigne ed ad incerto potenziale e dei carcinomi neuroendocrini.

## 8. PATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

- a. Inquadramento generale e fisiopatologia delle *disfunzioni endocrine*.
- b. *Ipoipofisi*: Malformazioni. Alterazioni regressive ed infiammatorie. Neoplasie dell'adenoipofisi e della neuroipofisi. Le sindromi ipofisarie.
- c. *Tiroide*. Disordini ereditari e dello sviluppo (lobo piramidale, tiroide accessorie, dotto tireoglossale, residui tiroidei laterocervicali). Tiroiditi: classificazione; Tiroidite di Hashimoto. I gozzi, eutiroideo, ipotiroideo ed ipertiroideo. Peculiarità del morbo di Basedow: quadri clinico-patologici. I tumori tiroidei: quadri clinico-patologici del carcinoma papillifero, delle neoplasie follicolari, del carcinoma anaplastico, del carcinoma midollare. Approccio diagnostico del nodulo tiroideo: l'agoaspirato, utilità e limiti. Aspetti biomolecolari del carcinoma tiroideo.
- d. *Surrene*. Malformazioni, patologia infiammatoria e iperplasia. Quadri clinico-patologici dell'adenoma e del carcinoma della corticale e delle neoplasie della midollare (feocromocitoma, neuroblastoma e paraganglioma).
- e. *Le MEN*.

## 9. PATOLOGIA DELL'APPARATO UROLOGICO.

- a. *Patologia del rene.* Rene: Patologia congenita con particolare riferimento alle malattie cistiche: quadri morfologici. Le glomerulonefriti a patogenesi immunologica: patogenesi e lesioni glomerulari di base. Quadri morfologici della glomerulonefriti a patogenesi immunologica e secondarie. Classificazione delle malattie tubulo-interstiziali. Patologia del trapianto. End stage disease. I tumori renali: i tumori dell'età pediatrica (tumore di Wilms) e dell'adulto (adenomi ed oncocitomi, carcinoma a cellule chiare, papillare, cromofobo, dei dotti collettori, sarcomatoide, della pelvi renale): quadri clinico-patologici; grading e principi di immunoistochimica nella diagnosi differenziale.
- b. *Patologia della vescica.* Carcinoma uroteliale epidemiologia, etiologia, storia naturale quadri morfologici e stadi azione

## 10. PATOLOGIA DELL'APPARATO GENITALE MASCHILE.

- a. *Patologia del pene.* Epidemiologia, etiologia e quadri clinico-morfologici del carcinoma del pene.
- b. *Patologia della prostata.* Le prostatiti. Iperplasia prostatica benigna: quadri clinico-morfologici. Carcinoma della prostata: epidemiologia, patogenesi e quadri clinico-morfologici. Management del paziente con sospetto carcinoma della prostata: la biopsia prostatica-modalità del campionamento. Management dei campioni prostatici.
- c. *Patologia testicolare.* Cenni di patologia malformativa. Il concetto di *disgenesia testicolare*. Classificazioni delle sterilità maschili. Patologia tumorale: principi di classificazione dei tumori germinali: i seminomi, i non seminomi in età prepubere e postpubere: quadri clinico-patologici; i tumori dello stroma gonadico: quadri clinico-patologici. Management del paziente con noduli testicolari.

## 11. PATOLOGIA DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE E DELLA MAMMELLA.

- a. *Patologia vulvare.* Le cisti vulvari. Le infezioni. Condizioni e lesioni preneoplastiche della vulva. Il carcinoma della vulva: epidemiologia, etiologia e quadri clinico-patologici.
- b. *Patologia della cervice uterina.* I carcinomi della cervice e i suoi precursori: epidemiologia, etiologia e quadri clinico-morfologici. Il PAP test come strumento di screening. Metodiche per l'identificazione dei virus nelle lesioni precancerose: HPV a basso e alto rischio; il significato della p16.
- c. *Patologia dell'endometrio.* Le modificazioni normali dell'endometrio e i sanguinamenti uterini anomali: i sanguinamenti disfunzionali, endometriti, endometriosi ed adenomiosi, i polipi endometriali, le iperplasia endometriali, con correlazioni anatomocliniche. I tumori dell'utero: i carcinomi endometrioide, sieroso-papillare e a cellule chiare: quadri clinico-morfologici. Cenni sui tumori mesenchimali e neoplasia del trofoblasto.
- d. *Patologia dell'ovaio e delle salpingi.* Patologia non neoplastica: classificazione delle cisti ovariche; endosalpingiosi ed endometriosi. Patologia neoplastica: i tumori di origine epiteliale, sieroso, mucinoso, endometrioide, a cellule chiare, a cellule transazionali: epidemiologia, etiologia e quadri anatomopatologici. I tumori dello stroma gonadico e a cellule germinali: epidemiologia, etiologia e quadri anatomopatologici. Le metastasi ovariche. Lo pseudo mixoma peritonei. L'esame estemporaneo sulle masse ovariche. Le salpingiti e la gravidanza tubarica.
- e. *Patologia mammaria.* Patologia infiammatoria: mastiti; steatonecrosi. La malattia fibrocistica della mammella: quadri clinico-patologici. Lesioni proliferative non atipiche: iperplasia epiteliale e radial scar. Proliferazione epiteliali atipiche. Il concetto di DIN. Il carcinoma mammario: epidemiologia, fattori di rischio. Il ruolo delle mutazioni di BRCA1 e 2. Il carcinoma in situ: quadri clinico-patologici. Il carcinoma invasivo convenzionale: duttale e lobulare; istotipi speciali: tubulare, midollare, mucinoso, papillare, metaplastico, apocrino, malattia di Paget. La diagnostica predittiva del carcinoma mammario: profilo recettoriale classico, mammaprint. La classificazione molecolare. Percorso diagnostico della paziente con nodulo mammario: ago aspirato, core biopsy, mammotome.

## 12. PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- a. Inquadramento di *edema cerebrale, idrocefalo, aumento della pressione endocranica ed erniazioni cerebrali.*
- b. *Malattie cerebrovascolari.* Emorragie intracraniche (ematomi epidurale, subdurale, emorragia sub aracnoidea, emorragie intraparenchimali)

- c. *Encefalopatia ischemica ed infarto cerebrale.*
- d. *Patologia infettiva.* Inquadramento generale. Meningiti, meningoencefaliti batteriche e ascessi cerebrali. Encefaliti virali. Encefaliti trasmissibili spongiformi; malattia di Creutzfeldt-Jacob
- e. *Malattie demielinizzanti:* sclerosi multipla
- f. *Malattie degenerative:* Inquadramento generale. Malattia di Alzheimer.
- g. *I tumori cerebrali,* quadri clinico patologici; elementi di patologia predittiva MGMT

### 13. PATOLOGIA DELL'OSSO E DEI TESSUTI MOLLI

- a. Inquadramento della *patologia benigna dell'osso; la patologia metabolica. Le osteomieliti. Le neoplasie ossee:* le neoplasie osteogeniche (osteoma, osteoblastoma e osteosarcoma), condrogeniche (esostosi, condroma, condroblastoma e condrosarcoma) e non osteocondrogeniche (t. a cellule giganti, fibromi non ossificanti, sarcoma di Ewing)
- b. I tumori dei tessuti molli: inquadramento generale dei tumori dei tessuti molli in base alla differenziazione istotipica: tumori fibro-miofibroblastici, fibroistiocitici, adiposi, muscolari, vascolari, neurali, delle guaine nervose, a istogenesi indeterminata (sarcoma epitelioido, sarcoma sinoviale) Fattori prognostici generali. Criteri generali di uso della biologia molecolare per la diagnostica differenziale dei tumori più comuni dei tessuti molli.

### 14. PATOLOGIA DI TESTA COLLO

- a. *Patologia del rinofaringe.* Patologia non tumorale (riniti, granulomatosi di Wegener). Patologia tumorale: i polipi; il carcinoma squamoso; il carcinoma indifferenziato; i tumori rari.
- b. *Patologia del cavo orale e dell'orofaringe.* Le malattie infiammatorie, infettive e non infettive. I granulomi del cavo orale. Il carcinoma squamoso e i suoi precursori: epidemiologia, etiopatogenesi e quadri clinico-patologici. Ruolo patogenetico dell'HPV nei carcinomi del rinofaringe. Le neoplasie e le lesioni simil-neoplastiche odontogene l'ameloblastoma e l'odontoma; le cisti odontogene.
- c. *Patologie delle ghiandole salivari.* Tumori delle ghiandole salivari, benigni (adeoma pleomorfo e monomorfo) e maligni (c. muco-epidermoide, adeoideo-cistico, a cellule acinari, squamoso, ex adenoma pleomorfo e adenocarcinoma, NAS)
- d. *Patologia della laringe.* Patologia non neoplastica, laringiti, edema di Reinke, papillomi e polipi; Il carcinoma squamoso: quadri clinico—patologici

- **Testi consigliati** Ruco Scarpa e coll.: Anatomia Patologica. Le basi (1vol.). EDRA  
Gallo-D'Amati Anatomia Patologica. La sistematica (2 vol.) EDRA  
Cotran, Kumar e Robbins: Le basi patologiche delle malattie (2 vol.)EDRA  
Cotran, Kumar e Robbins: Atlante di Anatomia Patologica. EDRA
- **Modalità degli esami di profitto** L'esame di profitto conterà di una prova scritta di quesiti con risposte a scelta multipla e/o risposta aperta breve, di una prova orale con annessa prova pratica basata su valutazione macro/microscopica di immagini relative a preparati anatomici ed istologici.