

## Cute, sottocute e annessi

### STRUTTURA DELLA CUTE RIASSUNTO

La cute si compone di due elementi: l'epidermide ed il derma (**Figura QR 10.1**). L'epidermide è costituita da quattro strati, denominati strato basale, strato spinoso, strato granuloso e strato corneo. Tuttavia, a livello palmo-plantare, si può osservare un quinto strato, localizzato tra lo strato granuloso e quello corneo, detto strato lucido. La cellula fondamentale dell'epidermide è il cheratinocita. A livello dello strato corneo, il cheratinocita perde il suo nucleo e viene denominato corneocita.

Lo strato basale è il più profondo ed è costituito da un singolo strato di cellule congiunte alla membrana basale mediante gli emidesmosomi. In questo strato si trovano due gruppi di cheratinociti: i cheratinociti staminali (fino al 7% delle cellule che compongono questo strato) e i cheratinociti in moltiplicazione transitoria. I primi sono in grado di dividersi un numero quasi illimitato di volte; i secondi, invece, vanno incontro a differenziazione cellulare dopo un numero definito di divisioni cellulari. In questo modo, lo strato basale mantiene un quantitativo di cellule in grado di assicurare in maniera costante un ricambio cellulare all'interno dell'epidermide.

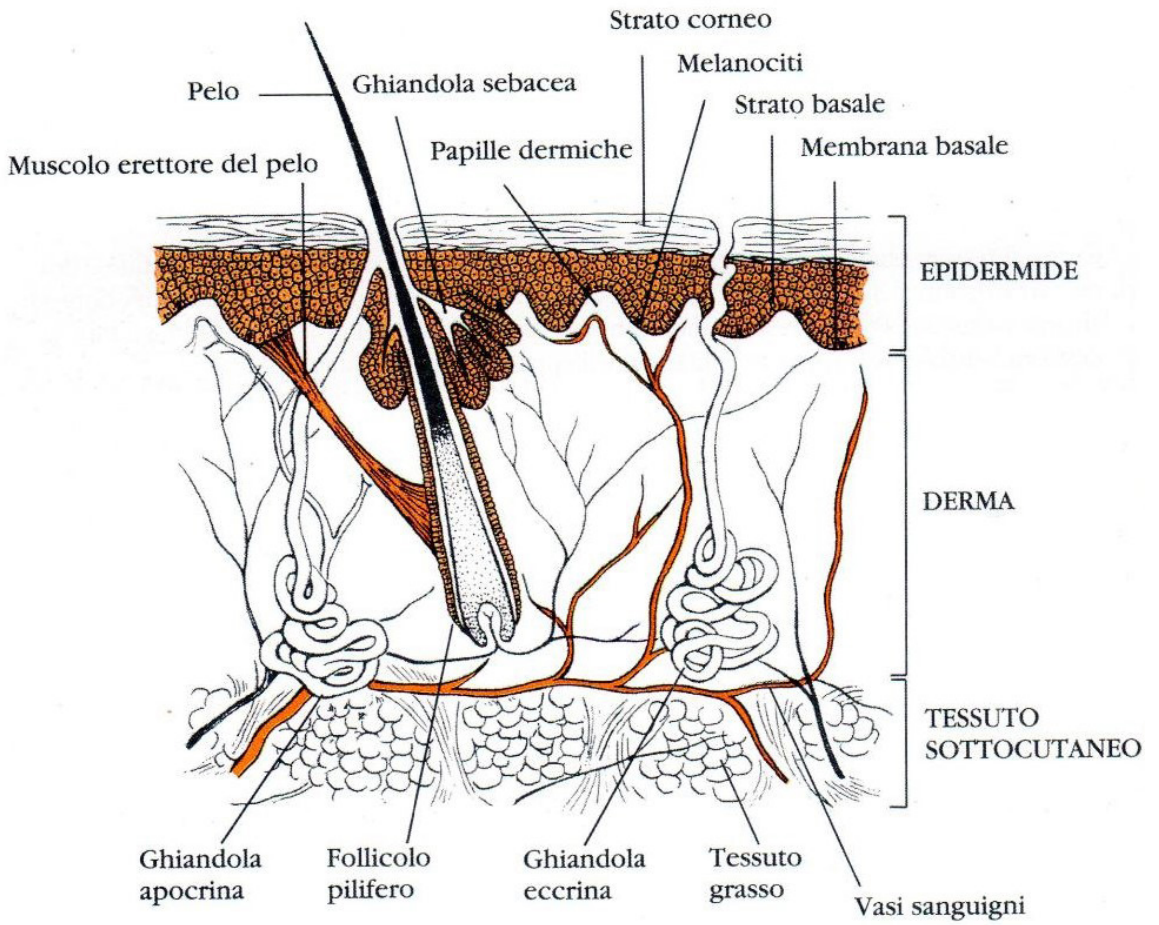
Lo strato spinoso, situato al di sopra di quello basale, prende il nome dalle giunzioni intercellulari che è possibile evidenziare alla microscopia ottica. Infatti, queste strutture hanno l'aspetto di piccole spine. È anche detto strato malpighiano, dal nome dello scienziato italiano che per primo lo descrisse.

Lo strato granuloso è costituito da alcuni strati di cellule piatte. È così chiamato per la caratteristica granulazione visibile alla microscopia ottica. Questi granuli contengono cheratoialina, una proteina fondamentale per la funzione di barriera della cute.

Lo strato corneo è lo strato più superficiale. In questo strato, i cheratinociti sono caratterizzati dall'assenza di nucleo. I corneociti, infatti, sono cellule non vitali e sono regolarmente sostituite dai cheratinociti basali, che in circa 28 giorni maturano e raggiungono lo strato corneo.

Lo strato lucido, presente solo a livello palmo-plantare, è costituito da cellule prive di nucleo. È così chiamato a causa del suo aspetto rifrangente alla microscopia ottica. Questo peculiare aspetto è dovuto all'eleidina, una lipoproteina che non si colora con l'ematossilina-eosina, il colorante utilizzato di routine nell'istopatologia cutanea.

Il derma è localizzato al di sotto dell'epidermide ed è suddiviso in due parti: il derma papillare e il derma reticolare. Il derma papillare è così denominato perché possiede un profilo a cerniera dovuto all'alternanza di papille dermiche e creste epidermiche. Esso è costituito da un intreccio di fibre connettivali, fibre reticolari e fibre elastiche. Il derma reticolare costituisce la struttura portante del derma e si trova tra il plesso vascolare superficiale e il tessuto sottocutaneo. È definito reticolare perché le fibre collagene e le fibre elastiche si intrecciano in grossi fasci compatti, formando appunto una struttura reticolare.



## Cellule dell'epidermide

L'epidermide è una struttura estremamente complessa, che contiene diverse tipologie di cellule, che, a loro volta, possiedono differenti funzioni. Infatti, è ormai noto che l'epidermide possiede anche funzioni immunitarie ed addirittura endocrine.

Di seguito, riportiamo un elenco delle cellule residenti nell'epidermide.

1. **Cheratinociti.** Circa il 90% delle cellule dell'epidermide è costituito da cheratinociti. La loro funzione primaria è quella di costituire l'impalcatura dell'organo cutaneo. Possiedono anche un ruolo chiave nella risposta immunitaria grazie all'espressione di una serie di molecole (*Toll-like receptors*, *Nod-like receptors*) in grado di riconoscere componenti di organismi patogeni. Inoltre, secernono differenti chemochine e citochine.
2. **Melanociti.** Sono cellule di derivazione neuroectodermica e si trovano a livello dello strato basale dell'epidermide. Ogni melanocita forma un'unità funzionale melano-epidermica, prendendo contatto con circa 36 cheratinociti basali e sovrabasali. Questo rapporto numerico non presenta differenze tra i due sessi o tra soggetti caucasici e afro-caribici. La funzione fondamentale dei melanociti è quella di produrre pigmento melanico. I melanociti, inoltre, sono cellule in grado di presentare l'antigene e producono l' $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone, in grado di modulare la sintesi della melanina e l'attività immunitaria nella cute.
3. **Cellule di Langerhans.** Sono cellule dendritiche localizzate soprattutto a livello dello strato spinoso e costituiscono circa il 4% delle cellule epidermiche. Sono state descritte due differenti popolazioni di cellule di Langerhans: la prima, numericamente più consistente, di derivazione midollare; la seconda, invece, costituita da cellule residenti nel derma, che acquisiscono il fenotipo di cellula di Langerhans in seguito a stimolazione. Le cellule di Langerhans sono ben note per essere cellule presentanti l'antigene "professionali". Inoltre, sono in grado di indurre la differenziazione di linfociti T citotossici, altamente specifici per le cellule neoplastiche maligne.
4. **Cellule di Merkel.** Sono cellule di tipo neuro-endocrino e si localizzano poco al di sopra della membrana basale dell'epidermide. Sono state descritte due tipologie di cellule di Merkel: quelle innervate (più numerose) e quelle prive di innervazione. Ogni cellula di Merkel innervata è in contatto con una terminazione nervosa non mielinizzata e forma una struttura denominata Merkel disk, con funzione di meccanocettore. Le cellule di Merkel non innervate, invece, fanno parte del sistema neuro-immuno-endocrino della cute.
5. **Linfociti.** Nell'epidermide si possono identificare linfociti T di memoria ("*memory*"), distribuiti nell'epidermide (prevalentemente CD8+) e nel derma (per lo più CD4+). Si ritiene che siano proprio i linfociti T cutanei (e non quelli provenienti dal circolo periferico) a svolgere un ruolo determinante contro gli agenti patogeni esterni. Inoltre, è stato dimostrato che queste cellule svolgono un ruolo importante in alcune patologie cutanee, come la psoriasi.

## Derma

Il derma costituisce la parte della cute sottostante l'epidermide. Esso provvede a conferire alla cute una solida struttura e il nutrimento attraverso una complessa rete vascolare.

Di seguito, riportiamo un elenco delle cellule e delle strutture che fanno parte del derma.

1. **Fibroblasti.** Rappresentano la cellula dermica per eccellenza. La funzione fondamentale dei fibroblasti è quella di produrre collagene, fibre elastiche e componenti della sostanza amorfa del derma. Tuttavia, essi contribuiscono anche alla demolizione del collagene, mediante le metalloproteinasi. È noto che queste cellule possiedono anche attività paracrina ed autocrina.
2. **Mastociti.** Sono cellule altamente specializzate. I loro granuli contengono istamina, ma anche alcune citochine. Tra queste, l'IL-4, in grado di modulare la differenziazione dei linfociti T, l'IL-1 e il TNF- $\alpha$ , citochine in grado di attivare le cellule endoteliali. In caso di attivazione, i mastociti producono un numero estremamente elevato di molecole, tra le quali l'IL-8 (attivazione e reclutamento dei neutrofilo), l'IL-3 e l'IL-5 (attivazione e reclutamento degli eosinofili).

3. **Dendrociti dermici.** Sono cellule del sistema immunitario cutaneo. Si distinguono elementi immaturi e maturi. I dendrociti dermici immaturi sono in grado di determinare solo moderate risposte immunitarie mediate dai linfociti T, mentre i dendrociti dermici maturi sono estremamente importanti nella regolazione dell'immunità umorale.

4. **Componente acellulare del derma.** Le componenti più importanti della matrice extracellulare del derma sono il collagene e le fibre elastiche. Fino ad ora sono state identificate otto tipologie differenti di collagene, sintetizzate da diverse cellule (fibroblasti, cheratinociti, cellule muscolari lisce, cellule dell'endotelio vasale). Nel derma la componente più numerosa è costituita dal collagene di tipo I (80%); la restante parte è costituita, invece, da fibre collagene di tipo III (10%), IV (5%) e V (5%). La distribuzione delle varie tipologie di collagene varia con la topografia. La funzione principale del collagene è quella di costituire l'impalcatura della cute.

Le fibre elastiche conferiscono plasticità al derma. Esse appresentano meno del 4% del peso secco del derma. Sono composte da due elementi: l'elastina (90%), che costituisce il "core" delle fibre mature, e le microfibrille associate (10%), che comprendono diverse proteine, tra le quali la fibrillina.

5. **La sostanza amorfa.** Costituisce il mezzo nel quale sono immersi tutti gli elementi fibrillari. È costituita dai proteoglicani, composti da due porzioni: un "core" centrale proteico e un numero variabile di catene laterali, che prendono complessivamente il nome di glicosaminoglicani. Tra le tipologie di glicosaminoglicani più rappresentate nel derma ricordiamo l'acido ialuronico.

Tra le funzioni della sostanza amorfa si annoverano la capacità di trattenere liquidi (contribuendo all'elasticità della cute), quella di fungere da supporto per altre componenti tissutali dermiche e quella di legare diversi fattori di crescita, citochine e molecole di adesione cellulare.

6. **Strutture nervose e vascolari.** Nel derma si possono distinguere due tipologie di fibre nervose: quelle sensitive e quelle del sistema simpatico autonomo. Le prime possono essere organizzate in corpuscoli recettoriali oppure possono essere libere. La loro concentrazione è maggiore in determinate aree del corpo, come le labbra. I corpuscoli recettoriali sono suddivisi tra derma papillare, derma reticolare e tessuto sottocutaneo. Nel derma papillare troviamo i corpuscoli di Meissner (sensibilità tattile), mentre nel derma reticolare sono presenti le clave di Krause (sensibilità agli stimoli freddi). A livello del tessuto sottocutaneo, invece, si localizzano i corpuscoli di Pacini (recettori per la sensibilità tattile e pressoria) e di Ruffini (sensibilità agli stimoli caldi).

Le fibre nervose del sistema simpatico innervano le ghiandole sudoripare, i muscoli lisci delle pareti vasali, i muscoli erettori del pelo e le ghiandole sebacee. Le fibre nervose formano un plesso profondo a livello del derma reticolare e raggiungono, tramite prolungamenti, il derma papillare superficiale, formando il plesso sub-papillare.

La cute è dotata di una fitta rete di vasi che nel derma reticolare formano il plesso orizzontale. Da questo si dipartono verso l'alto diramazioni che raggiungono la giunzione dermo-epidermica, formando il plesso vascolare sub-papillare. Le sue diramazioni raggiungono le papille dermiche, irrorate da capillari di tipo arterioso.

## **CUTE - PROFILO DIAGNOSTICO**

### **PATOLOGIE DELLA CUTE**

- Emocromo con dosaggio PCR e VES
  - Esame citologico
  - Esame culturale con antibiogramma
  - Visita dermatologica e/o videodermatoscopia
- 

### **PATOLOGIE DEL SOTTOCUTE**

- Emocromo con dosaggio PCR e VES
  - Ecografia
  - Agoaspirato
  - Agobiopsia
  - Esame culturale con antibiogramma
  - Visita dermatologica
- 

### **PATOLOGIE DEGLI ANNESSI**

- Emocromo con dosaggio PCR e VES
  - Ecografia
  - Agoaspirato
  - Agobiopsia
  - Esame culturale con antibiogramma
  - Visita dermatologica
- 

### *Abbreviazioni*

*PCR: Proteina C-Reattiva; VES: Velocità di Eritro-Sedimentazione.*

## GLOSSARIO

---

**IL-1:** citochina prodotta principalmente dai fagociti mononucleati attivati la cui funzione principale è quella di mediare le risposte infiammatorie nell'immunità innata. Stimola la produzione di chemochine e di proteina della fase acuta e la febbre.

**Nod-like receptors:** proteine del citosol implicate nella risposta infiammatoria, nell'autofagia e nella morte cellulare. Sono in grado di riconoscere diverse molecole di agenti patogeni, tra cui il peptidoglicano batterico e il dipeptide muramile batterico, elementi presenti in tutti i batteri.

**TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor alfa: citochina appartenente alla superfamiglia dei TNF coinvolta nell'infiammazione sistemica. Viene prodotta principalmente dai macrofagi. Il gene umano del TNF è posizionato nel locus 6p21.3.

**Toll-like receptors:** proteine transmembrana che giocano un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria innata. Sono in grado di riconoscere differenti strutture batteriche e virali, tra cui l'RNA virale a doppia elica, il lipopolisaccaride batterico e il DNA batterico.

## AUTOVALUTAZIONE

---

- 1 In quale zona del corpo è possibile trovare lo strato lucido?**
  - a. a livello palmo-plantare
  - b. a livello del naso
  - c. nella zona genitale
  - d. a livello del cuoio capelluto
  
- 2 Nella cute sana, i melanociti si trovano:**
  - a. nello strato lucido
  - b. nel derma profondo
  - c. nel derma superficiale
  - d. a livello dello strato basale
  
- 3 Qual è la lesione patognomica dell'orticaria?**
  - a. macula
  - b. papupla
  - c. pomfo
  - d. eritema
  
- 4 La macula:**
  - a. è una lesione piatta
  - b. è una lesione secondaria
  - c. scompare alla diascopea
  - d. è una lesione transitoria per definizione

*Risposte esatte: 1/a - 2/d - 3/c - 4/a*

## BIBLIOGRAFIA

---

- McGrath JA. The structure and the function of skin. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, eds. *McKee's pathology of the skin*. 4th ed. Edinburgh, UK: Saunders, 2012:1-31.
- High WA, Tomasini CF, Argenziano G., Zalaudek I. In: Bologna MD, Jean L.; Schaffer MD, Julie V.; Cerroni, L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences, 2014: 1-19.