

IL PROCESSO INFIAMMATORIO

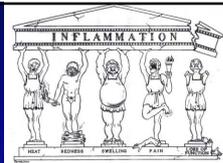
PROCESSO INFIAMMATORIO

Successione di modificazioni che avvengono in un tessuto vivente in risposta alla lesione, purché questa non sia di grado tale da distruggere la struttura e la vitalità del tessuto

L'infiammazione è fondamentalmente una **risposta protettiva**, il cui scopo ultimo è liberare l'organismo dalla causa iniziale della lesione cellulare (es. microbi, tossine) e dalle conseguenze di tale lesione (es. cellule e tessuti necrotici).

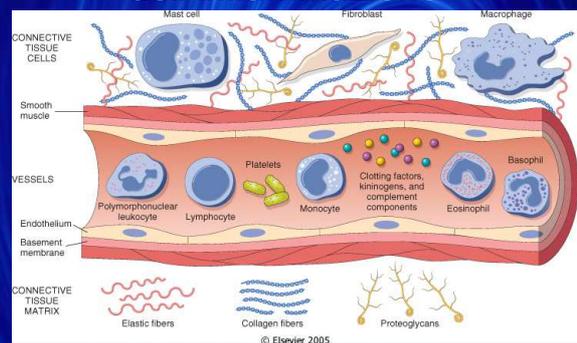
Tuttavia infiammazione e riparazione possono essere **potenzialmente dannose**.

Cenni storici



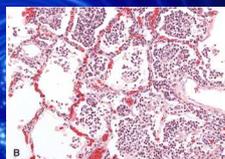
- 3000 a.C. Papiro egizio - Descrizione delle caratteristiche cliniche dell'infiammazione
- Isecid. C. Celso - Individuò i 4 segni cardinali dell'infiammazione: **PUBOR, TUMOR, CALOR, DOLOR**. Il sec. VIII, GALENO aggiungerà il quinto segno **FUNCTIO LESA**.
- 1793 John Hunter - l'infiammazione non è una malattia, ma una risposta aspecifica che ha un effetto salutare sull'ospite
- 1844 Virchow - Individua la CELLULA come bersaglio della **FUNCTIO LAESA**.
- 1839-1884 Julius Cohnheim - Descrisse le fasi della **risposta vascolare** osservandole al microscopio
- 1882 Elie Metchnikoff - Scopri il processo e il ruolo della **FAGOCITOSI**.
- 1908 Paul Ehrlich ed Elie Metchnikoff - Premio Nobel per lo sviluppo della teoria dell'immunità umorale (**Nato degli anticorpi**)
- Sir Thomas Lewis affermò che sostanze chimiche, ad esempio l'istamina, mediano le alterazioni vascolari legate all'infiammazione (**Nato dai mediatori chimici**)

Protagonisti dell'infiammazione



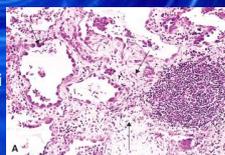
Infiammazione acuta

- Esordio rapido (secondi o minuti)
- Durata relativamente breve (da pochi minuti a diverse ore, fino ad alcuni giorni)
- Formazione di un essudato composto da liquido e proteine del plasma (EDEMA)
- Migrazione dei leucociti, soprattutto neutrofili
- Guarigione successiva all'infiammazione



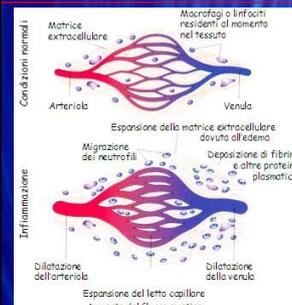
Infiammazione cronica

- Maggiore durata (settimane, mesi)
- Presenza di linfociti e macrofagi
- Infiammazione e tentativi di guarigione simultanei
- Proliferazione di vasi sanguigni
- Fibrosi e necrosi tissutale



INFIAMMAZIONE ACUTA

Risposta rapida ad un agente lesivo che serve a portare nella sede della lesione i mediatori della difesa dell'ospite, leucociti e proteine plasmatiche.



Ha 3 componenti principali:

- Alterazioni del calibro vascolare che determinano un aumento del flusso ematico
- Modificazioni strutturali nella microvascolarizzazione che consentono alle proteine plasmatiche e ai leucociti di lasciare il circolo
- Fuoriuscita dei leucociti dal microcircolo, accumulo in sede di lesione e attivazione per l'eliminazione dell'agente lesivo

Stimoli dell'inflammatione acuta

- Infezioni (batteriche, virali, parassitiche) e tossine microbiche
- Traumi (superficiali e profondi)
- Agenti fisici e chimici (lesione termica, irradiazione, alcune sostanze chimiche ambientali)
- Necrosi tissutale (da qualsiasi causa)
- Corpi estranei (schegge, sporcizia, fili di sutura)
- Reazioni immunitarie (o di ipersensibilità)

Caratteristiche generali dell'inflammatione

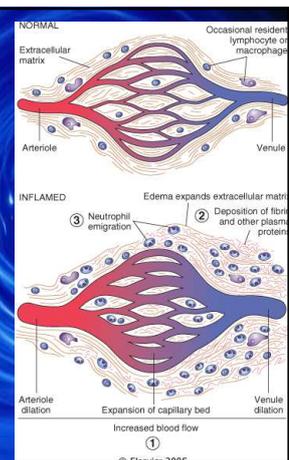
La risposta infiammatoria consta di due componenti principali:

- **Reazione vascolare**
 - Vasocostrizione transitoria
 - Vasodilatazione
 - Aumento della permeabilità vascolare del microcircolo (fuoriuscita di liquidi e proteine dai vasi - ESSUDATO ed EDEMA)
 - Stasi
 - **Reazione cellulare**
 - Marginazione, rotolamento, adesione all'endotelio
 - Diapedesi
 - Migrazione nei tessuti interstiziali
 - Fagocitosi
- } **Travaso**



Modificazioni vascolari

- **Vasocostrizione transitoria** (pochi secondi)
- **Vasodilatazione:** interessa prima le arteriole, poi apertura di nuovi letti capillari nella regione. Aumento del flusso ematico che causa calore e arrossamento. E' indotta da **Istamina** e **Ossido Nitrico**.



CALOR Segni clinici dell'inflammatione descritti già da Cornelio Celso, uno scrittore romano (non medico) del primo secolo a.C.

RUBOR

TUMOR

DOLOR

Maggiori manifestazioni locali dell'inflammatione acuta in confronto alla situazione normale.

- (1) Dilatazione vascolare e aumento del flusso sanguigno (causa di eritema e calore),
- (2) extravasazione e del fluido plasmatico e delle proteine (edema), e
- (3) Immigrazione dei leucociti e accumulo nel sito infiammato.

Aumento della permeabilità vascolare:

(fuoriuscita di liquidi e proteine dai vasi - EDEMA)

- **RISPOSTA IMMEDIATA TRANSITORIA (30 min):** Formazione di aperture nell'endotelio delle venule dovute a contrazione delle cellule endoteliali (**Istamina**; **Leucotrieni** ecc..)
- **RISPOSTA IMMEDIATA PROLUNGATA** (mantenuta per molte ore): Danno diretto all'endotelio da parte dello stimolo lesivo
- **RISPOSTA RITARDATA PROLUNGATA:** Riorganizzazione del citoscheletro, le cellule si allontanano le une dalle altre (**IL-1**; **TNF**; **IFN-γ**)
- **DANNO MEDIATO DAI LEUCOCITI** (tardivo, lunga durata): Leucociti attivati rilasciano metaboliti tossici dell'ossigeno ed enzimi proteolitici
- **AUMENTATA TRANSCITOSI:** aumentano numero e dimensioni dei canali costituiti da agglomerati di vescicole e vacuoli interconnessi (**VEGF**)
- **NEOFORMAZIONE DI VASI:** permeabili fino alla formazione di giunzioni intercellulari

Stasi: perdita flusso laminare

Stasi: il flusso è rallentato per aumento della concentrazione di globuli rossi nei piccoli vasi ed aumento della viscosità del sangue.

I leucociti, soprattutto neutrofili, si accumulano lungo l'endotelio vascolare. Aderiscono all'endotelio e migrano attraverso la parete del vaso

EVENTI CELLULARI:

Fuoriuscita dei leucociti dai vasi e fagocitosi

1. Nel lume del vaso: marginazione, rotolamento e adesione all'endotelio (l'endotelio dev'essere attivato per acquisire la capacità di legare i leucociti)
2. Passaggio attraverso l'endotelio (**Diapedesis**)
3. Migrazione nei tessuti interstiziali verso uno stimolo chemiotattico

Recettori di adesione

- Selectine
- ICAM-1, VCAM-1 (famiglia delle immunoglobuline): molecole di adesione endoteliali, ligandi delle integrine
- Glicoproteine mucina simili
- Integrine leucocitarie

Mediatori chimici, chemioattrattori e alcune citochine influiscono sui processi di adesione e migrazione dei leucociti, modulando:

- L'espressione di superficie
- L'avidità di queste molecole di adesione

Istamini, Trombina, PAF →

TNF, IL-1 →

CHEMOCHINE →

Chemiotassi

Movimento dei leucociti nei tessuti verso la sede di lesione orientato lungo un gradiente chimico

Chemioattrattori endogeni

- Complemento (C5a)
- Prodotti della via della Lipossigenasi (Leucotrieni B4)
- Citochine (IL-8 della famiglia delle Chemochine)

Chemioattrattori esogeni

- Prodotti di origine batterica (peptidi, lipidi)

Eventi molecolari della migrazione leucocitaria

Gli agenti chemiotattici si legano a recettori transmembrana accoppiati alla proteina G. Cascata di segnali ed attivazione di molecole effettrici che in ultimo danno luogo a:

- Attivazione della Fosfolipasi C
- Rilascio di Calcio dal reticolo endoplasmatico
- Sintesi di integrine
- Produzione di Acido Arachidonico
- Produzione di elementi del citoscheletro per consentire la motilità

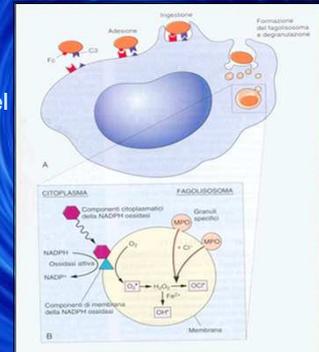
Attivazione leucocitaria

Risposte indotte nei leucociti da microbi, prodotti di cellule necrotiche, complessi antigene-anticorpo e citochine

- Produzione di metaboliti dell'acido arachidonico
- Degranulazione e secrezione di enzimi lisosomiali e attivazione della cascata ossidativa
- Secrezione di citochine, che amplificano e regolano le reazioni infiammatorie
- Modulazione delle molecole di adesione leucocitaria

Fagocitosi

1. **Riconoscimento e adesioni** alla particella da fagocitare da parte del leucocita
2. **Ingestione** della particella con formazione di un vacuolo di fagocitosi
3. **Uccisione e degradazione** del materiale ingerito (dipendente o indipendente da O₂)



L'efficienza della fagocitosi è notevolmente aumentata quando i microbi sono OPSONIZZATI da specifiche proteine (Opsonine: IgG, C3b, C3bi) per i quali i fagociti esprimono recettori ad alta affinità



Rilascio extracellulare di prodotti leucocitari e danno tissutale

Durante l'attivazione e la fagocitosi, i leucociti liberano prodotti microbicidi e di altra natura non solo all'interno dei fagolisosomi, ma anche nello spazio extracellulare, in particolare:

- Enzimi lisosomiali
- Metaboliti reattivi dell'ossigeno
- Prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico (Prostaglandine, Leucotrieni)

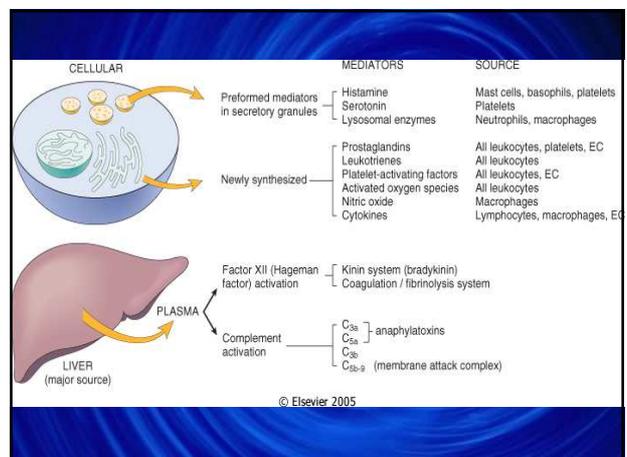


Se persistente e non controllato, lo stesso infiltrato leucocitario diventa l'agente lesivo

Mediatori chimici dell'infiammazione

Un mediatore è una qualsiasi molecola generata in un focolaio infiammatorio che modula in qualche modo la risposta flogistica

- Origine Plasmatica o cellulare
- La loro produzione è scatenata da prodotti microbici o da proteine dell'ospite (complemento, chinine, sistema della coagulazione)
- Si legano a specifici recettori sulle cellule bersaglio
- Possono stimolare il rilascio di mediatori secondari
- Possono avere come bersaglio uno, pochi o molte cellule
- Possono esercitare effetti diversi su differenti tipi cellulari
- Una volta attivati hanno emivita breve
- Sono potenzialmente dannosi

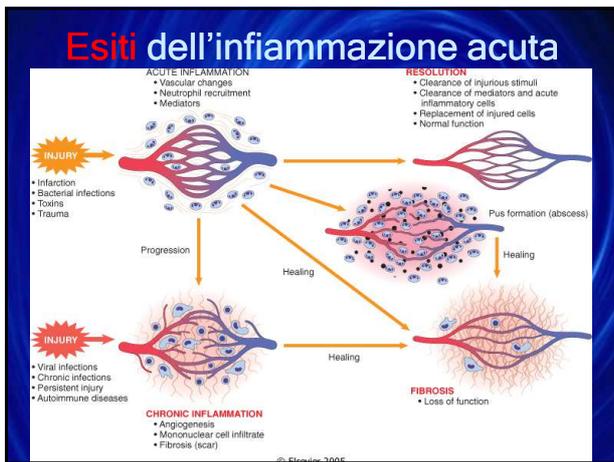


Ruolo dei mediatori nelle diverse reazioni infiammatorie	
Vasodilatazione	Istamina Ossido Nitrico Prostaglandine
Aumento della permeabilità vascolare	Amine vasoattive C3a e C5a (tramite il rilascio di ammine) Bradichinina Leucotrieni C ₄ , D ₄ , E ₄ PAF Sostanza P
Chemiotassi, reclutamento e attivazione di leucociti	C5a Leucotriene B ₄ Chemochine IL-1, TNF Prodotti batterici
Febbre	IL-1, TNF Prostaglandine
Dolore	Prostaglandine Bradichinina
Danno Tissutale	Neutrofili e macrofagi enzimi lisosomiali Metaboliti dell'ossigeno

Estinzione della risposta infiammatoria acuta

L'infiammazione ha termine quando l'agente dannoso viene eliminato e i mediatori secreti sono demoliti o dispersi

- I mediatori dell'infiammazione hanno **breve attività** e vengono degradati dopo il loro rilascio
- Vi sono **Segnali di arresto** che servono ad interrompere la reazione
- Dopo fagocitosi, i neutrofili vanno incontro a morte cellulare per **apoptosi** e vengono ingeriti dai macrofagi



TIPI MORFOLOGICI di infiammazione acuta

- Infiammazione SIEROSA
- Infiammazione SUPPURATIVA o PURULENTA
- ULCERE: lesioni locali o "Escavazioni" della superficie di un organo o tessuto prodotta dall'eliminazione (distacco) di tessuto infiammatorio necrotico

Gengivite

Orzaiolo

Siero-bollosa batterica

Bolle sierose da Virus Zoster

TONSILLITE

USTIONE: I grado (siero-bollosa)

PERICARDITE: infiammazione acuta siero-fibrinosa

foruncolo

INFIAMMAZIONE CRONICA

Risposta di lunga durata (settimane o mesi) alla lesione, in cui è prevalente la componente cellulare mononucleata (istoflogosi) e in cui i fenomeni infiammatori e demolitivi procedono contemporaneamente a processi riparativi

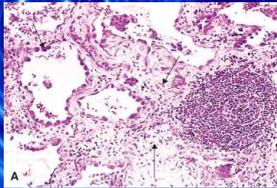
CAUSE

dell'infiammazione cronica

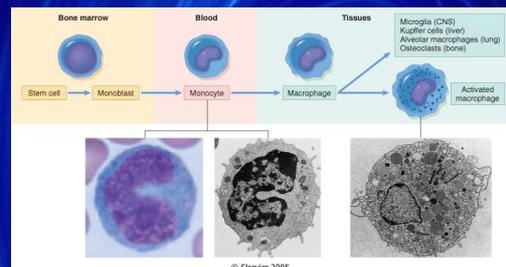
- Infezioni persistenti sostenute da alcuni microorganismi e virus, funghi e parassiti dotati di bassa tossicità. Evocano una risposta detta l'ipersensibilità ritardata
- Prolungate esposizioni ad agenti potenzialmente tossici esogeni o endogeni
- Autoimmunità

Caratteristiche morfologiche

- Infiltrazione di **cellule mononucleate** (macrofagi, linfociti e plasmacellule)
- **Danno tissutale** indotto dalla persistenza dell'agente lesivo o delle cellule infiammatorie
- Tentativi di guarigione tramite sostituzione del tessuto danneggiato da parte di tessuto connettivo, che si realizzano con la proliferazione di piccoli vasi sanguigni (**angiogenesi**) e **fibrosi**



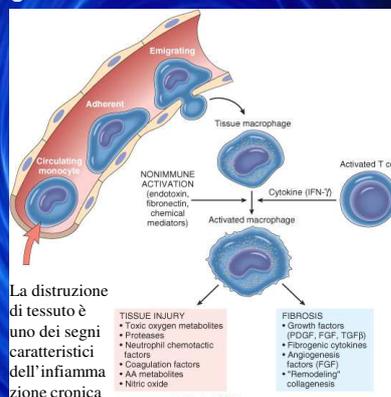
Infiltrazione di cellule mononucleate



- Il **macrofago** è il principale protagonista cellulare dell'infiammazione cronica.
- Vengono attivati da vari stimoli (citochine, endotossine batteriche, altri mediatori chimici)

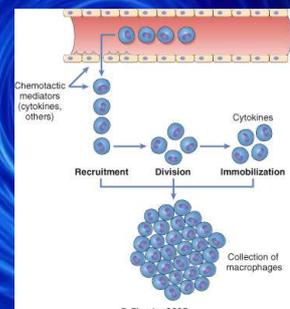
Ruolo dei macrofagi attivati

- I macrofagi attivati secernono un'ampia varietà di prodotti biologicamente attivi
- Se non controllati, danno luogo a lesione tissutale e a fibrosi caratteristiche dell'infiammazione cronica



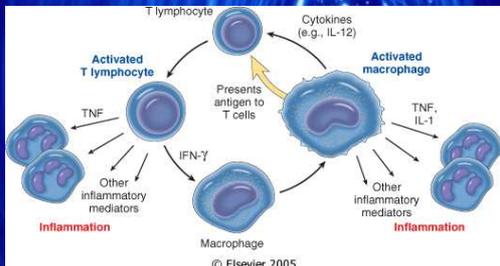
Meccanismi per l'accumulo dei macrofagi nei tessuti:

- Reclutamento dei monociti dal microcircolo
- Proliferazione locale di macrofagi
- Immobilizzazione dei macrofagi nella sede dell'infiammazione



Altre cellule dell'infiammazione cronica

- **Linfociti**: agiscono in stretta relazione con i macrofagi. I linfociti T attivati producono citochine tra cui IFN- γ , uno dei principali attivatori dei macrofagi.



Altre cellule dell'infiammazione cronica

- **Plasmacellule**: originano dai linfociti B attivati e producono anticorpi diretti contro gli antigeni persistenti nella sede dell'infiammazione o contro le componenti tissutali alterate
- **Eosinofili**: sono abbondanti nelle reazioni immunitarie mediate da IgE e nelle infezioni da parassiti, contengono la proteina basica maggiore (altamente tossica per i parassiti)
- **Mastociti**: possono produrre citochine che contribuiscono alla fibrosi. Esprimono il recettore che lega la porzione Fc delle IgE

Infiammazione cronica non granulomatosa

Caratteristiche:

Composizione dell'infiltrato costante nel tempo (con alcune variazioni tipo flogosi allergica)

- Aspetto aspecifico
- Compressione dei vasi (ischemia)
- Insorgenza di fibrosi o sclerosi (eccesso di connettivo)

Eziologia:

- microorganismi poco virulenti e molto resistenti
- fenomeni autoimmunitari
- persistente contatto con allergeni.

Infiammazione cronica granulomatosa

Eziologia:
Sopravvivenza nei fagolisosomi di microorganismi o accumulo di sostanze indigeribili

Caratteristiche:

- Compaiono nei tessuti formazioni sferiche in cui sono costantemente presenti macrofagi
- E' specifica: la morfologia del granuloma dipende dall'agente

Possono essere a basso (non immunologici) o ad alto ritmo di ricambio cellulare (immunologici o ipersensibili)

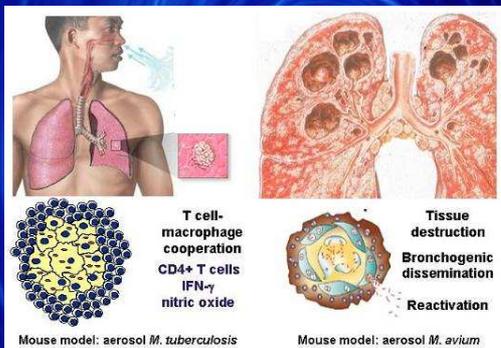
Evoluzione:

- sostituzione fibrotica
- deposizione di sali di calcio
- incapsulamento

Esempi:

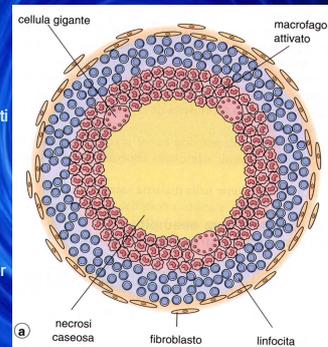
- tubercolosi
- sifilide
- lebbra

Tuberculosis



Granuloma

- Focolaio di infiammazione cronica costituito da un aggregato microscopico di macrofagi, morfologicamente trasformati in cellule epitelioidi, circondato da leucociti mononucleati, soprattutto linfociti e occasionalmente plasmacellule. Una parete di fibroblasti e tessuto connettivo circonda i granulomi più vecchi
- Frequentemente le cellule epitelioidi (accumulo di macrofagi attivati) si fondono per formare cellule giganti
- Non necessariamente accompagnata da caratteristiche accessorie quali la necrosi



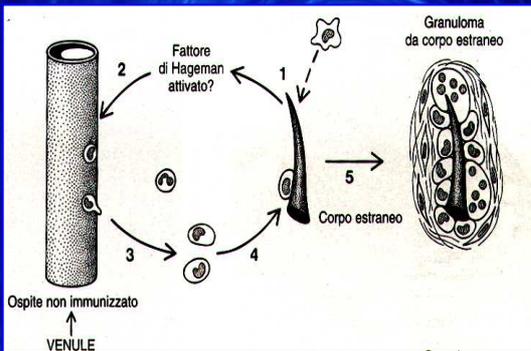
Principali caratteristiche morfologiche dei granulomi

- Estrema fugacità dei fenomeni vascolari
- Prevalenza dei fenomeni produttivi
- Presenza di cellule giganti
- Partecipazione dei processi immunitari
- Evoluzione frequente verso la necrosi
- Guarigione in sclerosi

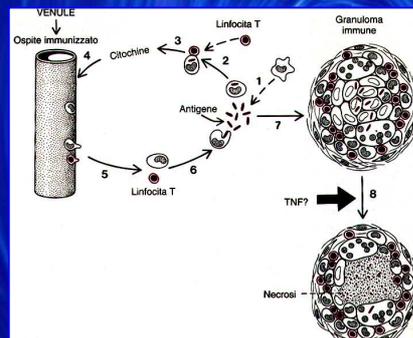
Esempi di SIFILOMA



Granulomi da corpo estraneo causati da corpi estranei relativamente inerti

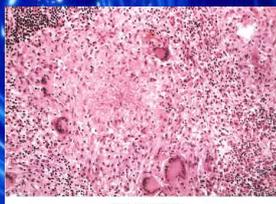


Granulomi immunologici causati da particelle insolubili, in genere microbi, in grado di indurre una risposta immunitaria cellulo-mediata



EVOLUZIONE DEI GRANULOMI

- Fluidificazione della necrosi con evoluzione cavitaria (tisi)
- Fibrosi
- Calcificazione



Effetti sistemici dell'infiammazione (reazione di fase acuta)

- Risposte endocrine e metaboliche → Proteine di fase acuta, Glucocorticoidi
- Risposte del sistema nervoso autonomo → Pulsazioni, Pressione sanguigna, Sudorazione, Febbre
- Risposte comportamentali → Brividi, Inappetenza, Sonnolenza, Malessere generale
- Leucocitosi