

RISOLUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE E RIPARAZIONE DEL DANNO

Tipi di infiammazione

Si distinguono due tipi di infiammazione:

- **Acuta:** di breve durata, caratterizzata dalla comparsa di un essudato composto da liquidi, proteine plasmatiche (edema) e dalla migrazione dei leucociti (soprattutto neutrofili)
- **Cronica:** di lunga durata, caratterizzata dalla presenza di linfociti/macrofagi, da proliferazione di vasi sanguigni, da fibrosi e necrosi tessutale.

Infiemmazione o flogosi

- Risposta dei tessuti dell'organismo al danno.
- E' innescata dai meccanismi dell'immunità innata
- E' propria degli organismi che possiedono un sistema circolatorio

Cause:

- Microorganismi
- Traumi meccanici
- Necrosi tissutale
- Complessi immuni o reazioni autoimmunitarie
- Tumori maligni

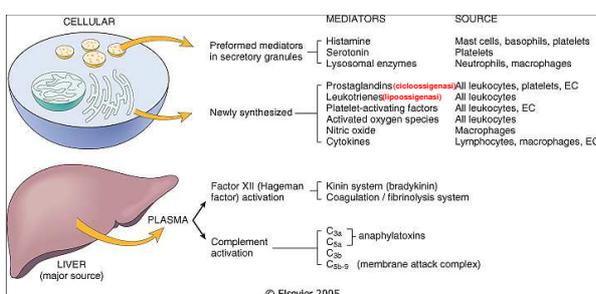
Infiemmazione acuta

Si tratta di una risposta immediata, aspecifica e precoce allo stimolo lesivo

Rapida (minuti-giorni) e caratterizzata da fenomeni **vascolo-ematici**

- 1) Fase dell'innescò: riconoscimento molecolare degli agenti flogogeni
- 2) Fase dell'evoluzione: rilascio e azione delle citochine
- 3) Fase della risoluzione o della cronicizzazione: risposta tissutale e cellulare alle citochine rilasciate

Mediatori chimici dell'infiammazione



Citochine infiammatorie e antiinfiammatorie

Citochine primarie: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-10

Citochine antiinfiammatorie: IL-10, IL-1 stimola il rilascio dei glucocorticoidi

Manifestazioni sistemiche dell'inflammazione

- Leucocitosi
- Febbre
- Risposta di fase acuta (febbre, sonno, neutrofilia, aumento delle proteine, diminuzione dell'appetito...)
- Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)
- Coagulazione intravascolare disseminata.

Principali citochine coinvolte: IL-1, IL-6, TNF- α

Leucocitosi

Aumento del numero di leucociti nel sangue (valore normale 4000-8000/mm³)

Generalmente si ha:

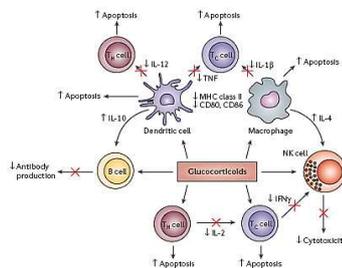
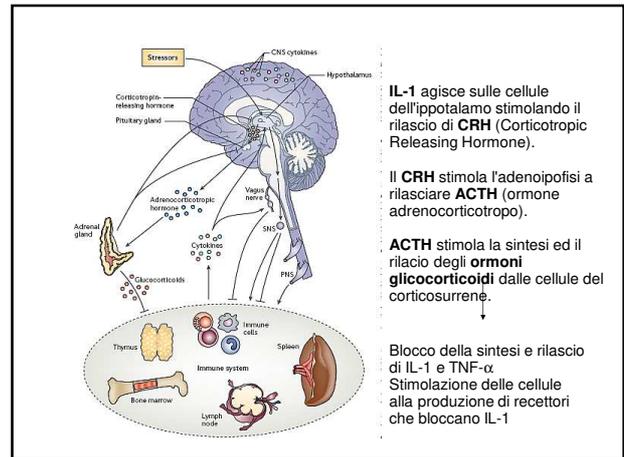
- Aumento del numero di neutrofili nell'inflammazione acuta
- Aumento del numero di eosinofili nelle allergie e nelle infezioni da parassiti
- Aumento dei linfociti e macrofagi nelle infiammazioni croniche

Questo aumento è dovuto al rilascio di alcune citochine (**fattori di crescita ematopoietici**) dai siti di infiammazione che stimolano il midollo osseo a produrre più cellule.

Proteine di fase acuta

- In generale non dipendono dal processo infiammatorio che le ha indotte

VES: velocità di eritrosedimentazione
saggio che consiste nella misura del tempo necessario perché si abbia in un tubo capillare la sedimentazione dei globuli rossi, fenomeno legato alla concentrazione di proteine nel sangue.



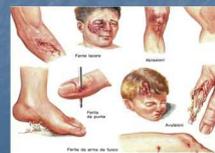
Effetto dei glucocorticoidi sulla popolazione delle cellule immuni:
I glucocorticoidi sopprimono sia direttamente che indirettamente l'induzione di risposte proinfiammatorie.
Inibiscono la produzione di citochine (IL-1 β), del TNF, promuovono la produzione di citochine antiinfiammatorie (IL-10).
Promuovono anche l'apoptosi dei macrofagi, delle cellule dendritiche e delle cellule T.
IFN γ , interferon- γ ; NK cell, natural killer cell; TC, cytotoxic T cell; TH, T helper cell.

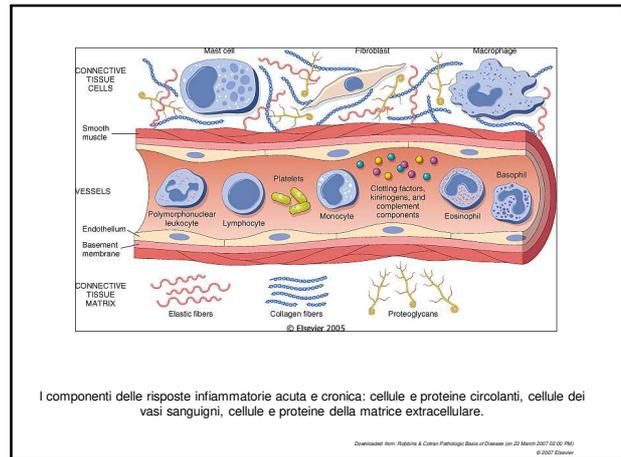
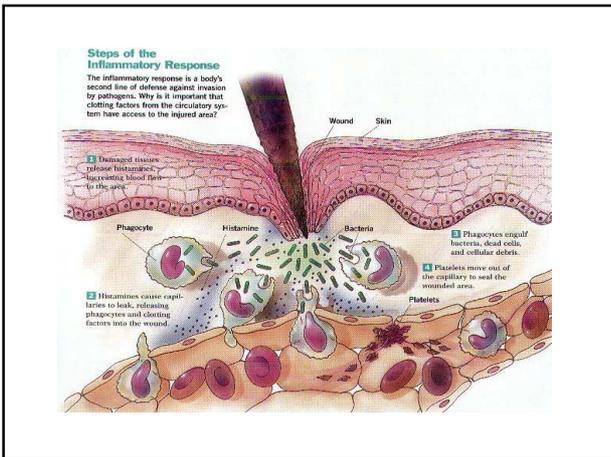
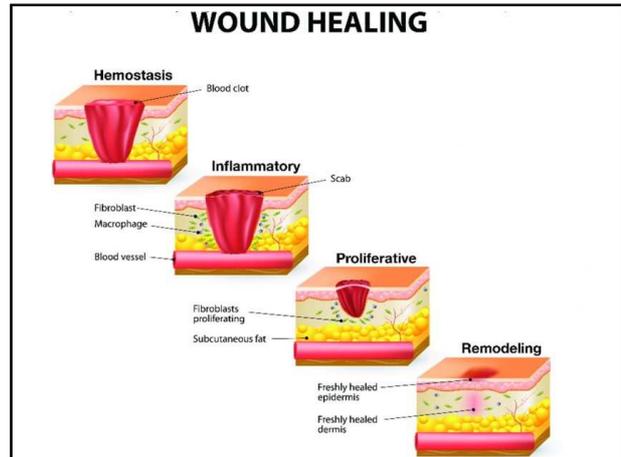
Ferita

La ferita è una soluzione di continuo recente che interessa la cute o le mucose visibili ed eventualmente i tessuti molli sottostanti, prodotta da un agente esterno.

I meccanismi con cui si producono le ferite sono essenzialmente tre:

- ✓ **Impatto sulla cute di un agente che ne supera la resistenza**
- ✓ **Impatto di un corpo contundente smusso**
- ✓ **Strappamento dei tessuti per ancoraggio della cute ad un corpo in movimento o per ancoraggio dell'organismo in movimento ad un corpo fisso.**





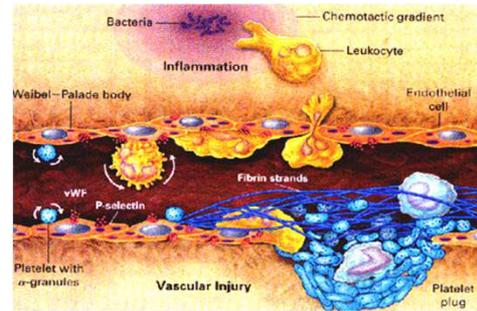
Danno cellulare (citotossicità).

- L'alterato funzionamento o la distruzione della macromolecola bersaglio provoca un danno cellulare
- L'entità di tale danno dipende da:
 - ✓ importanza della funzione del componente cellulare colpito
 - ✓ capacità di riparazione da parte della cellula (rimozione dei componenti danneggiati e loro sostituzione)

citotossicità

- Se il danno è irreversibile e/o esteso e/o coinvolge componenti cellulari essenziali, si ha la morte cellulare (necrosi).
- Nella maggior parte dei tessuti, le cellule morte possono essere sostituite da cellule dello stesso tipo ⇒ riparazione totale del danno.
- N.B.: i neuroni non possono replicarsi.

- Se l'area necrotica è estesa, si ha infiammazione e formazione di tessuti connettivi di riparazione (tessuti cicatriziali) ⇒ riparazione parziale del danno (la funzionalità dell'organo è diminuita o alterata).



Inflammatione

- Il danno tissutale causa il rilascio di citochine infiammatorie (TNF, IL-1) da parte dei macrofagi residenti (nel fegato le cellule di Kupffer) ⇒ inizio della reazione infiammatoria.
- I mediatori dell'infiammazione aumentano il danno.

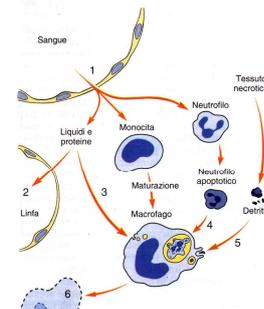


Figura 3-25. Risoluzione dell'infiammazione: (1) ripristino della normale permeabilità vascolare; (2) drenaggio dei liquidi e delle proteine dell'essudato da parte dei linfatici oppure (3) per pinocitosi ad opera dei macrofagi; (4) fagocitosi dei neutrofilii apoptotici e (5) dei detriti necrotici da parte dei macrofagi; ed infine (6) eliminazione dei macrofagi. Si osservi il ruolo cardine dei macrofagi nella risoluzione. (Modificato da Haslett C, Henson PM: In Clark R, Henson PM (eds): The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York, Plenum Press, 1996.)

La riparazione con tessuto connettivo: fibrosi

Fasi del processo riparativo:

- Fase infiammatoria
- Fase proliferativa
- Fase del rimodellamento

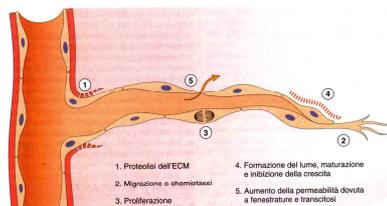
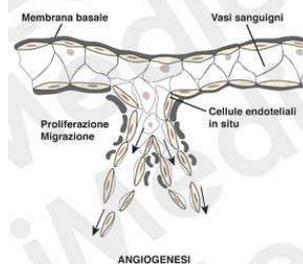


Figura 4-14. Fasi del processo di angiogenesi (vedere testo). (Modificato da Motamed K, Sage EH: Regulation of vascular morphogenesis by SPARC. Kidney Int 51:1383, 1997).

ANGIOGENESI = tessuto di granulazione (tappa fondamentale nel processo riparativo)



Fibrosi

- Danno cellulare ⇒ proliferazione cellulare + **produzione di matrice extracellulare**, mediata principalmente da TGF-β.
- La sovrapproduzione di TGF-β cessa quando il danno tissutale è riparato. Se ciò non avviene, si sviluppa fibrosi.

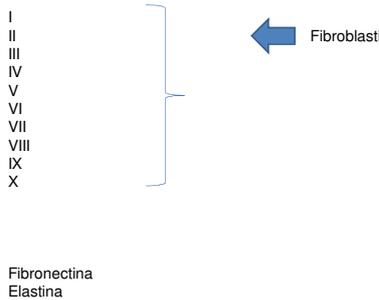
Il processo riparativo: la fibrosi

La fibrosi si presenta all'interno del tessuto di granulazione e modifica la matrice extracellulare che si era formata inizialmente nelle sede della riparazione: i processi coinvolti sono due:

- ✓ Migrazione e proliferazione dei fibroblasti nella sede del danno: i nuovi vasi sono molto permeabili e permettono la fuoriuscita di molecole (fibrinogeno, fibronectina plasmatica) sulle quali crescono i fibroblasti (e le cellule endoteliali). Il fattore più importante per la fibrosi è il Trasforming Growth Factor beta (TGFβeta) che induce la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti, aumento della sintesi di collagene e fibronectina e riduzione della degradazione della ECM ad opera di metalloproteasi;
- ✓ Deposizione di **matrice extracellulare**: da parte dei fibroblasti tondeggianti detti fibrociti. In particolare collagene fibrillare: conferisce resistenza al tessuto.

La matrice extracellulare: IL COLLAGENE

Componente più importante della matrice



Il processo riparativo: il rimodellamento

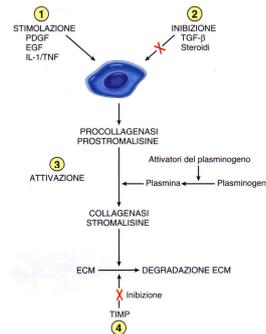


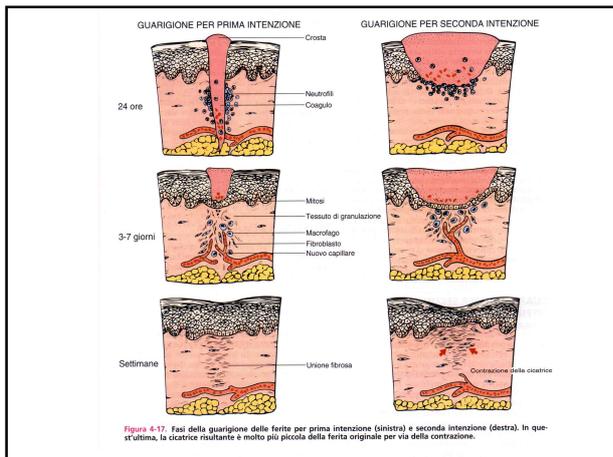
Figura 4-16. Regolazione delle metalloproteasi della matrice. I quattro meccanismi mostrati comprendono (1) regolazione della sintesi ad opera di diversi fattori di crescita o citochine, (2) inibizione della sintesi da parte di corticosteroidi o del TGF-β, (3) regolazione dell'attivazione di precursori secreti in forma inattiva, e (4) blocco degli enzimi ad opera di specifici inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP). (Modificato da: Matrisan LM: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodelling, Trends Genet 6:122, 1990, con l'autorizzazione di Elsevier Science).

Guarigione delle ferite

- **Prima intenzione** : ferita senza o minima perdita di sostanza
- **Seconda intenzione** : ferita con perdita di sostanza
 - Formazione di ispessimento con bottoni di granulazione da parte delle cellule endoteliali
- **Terza intenzione** : guarigione mediante avvicinamento dei margini di una piaga sterile
- **Guarigione sotto crosta**

Tempo di guarigione delle ferite per prima intenzione

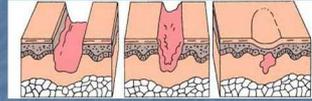




PROCESSO DI GUARIGIONE DELLE FERITE

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE

È il caso delle lesioni più estese che profonde come nelle ustioni o nelle ferite con grosse perdite di sostanza, margini frastagliati, presenza di aree necrotiche, e soprattutto quando non pulite. In questi casi i lembi non vengono suturati ed il processo di guarigione comincerà dal fondo della ferita con un tessuto di granulazione che procederà risalendo verso l'alto fino a raggiungere la superficie.



GUARIGIONE PER TERZA INTENZIONE

È il caso di ferite chirurgiche suturate normalmente ma infettatesi nel decorso post-operatorio. In questi casi esse vanno riaperte e lasciate così fino alla risoluzione dell'infezione. A quel punto vengono risuturate così da permetterle una guarigione più rapida.

Infezione della ferita chirurgica

"Wound infection is an imbalance between host resistance and bacterial growth"

Robison MC: Infection in the surgical patient: an imbalance in the normal equilibrium. Clin Plast Surg 6:493-503, 1979

Soglia espressione di contaminazione batterica: 10^5 batteri per grammo di tessuto



Fattori locali e sistemici che influenzano la guarigione delle ferite

La guarigione delle ferite è un processo che può essere influenzato da molti fattori, sia locali che sistemici, che possono ritardare o compromettere l'esito della riparazione.

Fattori locali:

- ✓ Infezioni;
- ✓ Caratteristiche della lesione (tipo, profondità, estensione, localizzazione, irregolarità della superficie della ferita);
- ✓ Inadeguato apporto ematico;
- ✓ Presenza di necrosi e corpi estranei;
- ✓ Movimento a cui può essere sottoposta l'area lesa; esposizione a radiazioni ionizzanti.

Fattori sistemici:

- ✓ Infezioni sistemiche (tbc, sifilide);
- ✓ Condizioni del sistema circolatorio (aterosclerosi);
- ✓ Disordini ematologici (anemie, granulocitopenie, malattie emorragiche);
- ✓ Alterazioni dello stato nutrizionale (inadeguato apporto proteico, carenza di vitamina C);
- ✓ Stati dismetabolici;
- ✓ Assunzione di corticosteroidi.

Quadro clinico e locale di ulcere e piaghe infette

L'infezione determina per fenomeni di necrobiosi :

- dolore intenso
- allargamento della soluzione di continuo
- secrezione sierosa infetta
- deposito di indurito giallastro di fibrina sulla superficie dell'ulcera o della piaga
- medicazione costantemente sporca e umida (se di colorito verdastro : streptococco viridans)

Cicatrice: segno visibile sulla pelle che si crea in seguito alla rimarginazione di una ferita

Cicatrice (term. scient.): tessuto fibroso che sostituisce i tessuti normali lesi da traumi o da processi morbosi

CICATRICI PATOLOGICHE





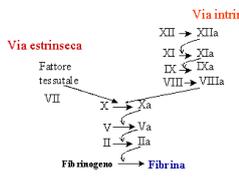
FATTORI PREDISPOENTIALI CICATRICI IPERTROFICHE

Locali
 Cicatrizzazione per seconda intenzione
 Orientamento della cicatrice
 Natura dell'agente lesivo (es. ustione)

Loco-regionali
 sede (reg. sternale, deltoidea, scapolare sottoauricolare)

Sistemici
 età, razza, sesso, fattori costituzionali ed idiopatici

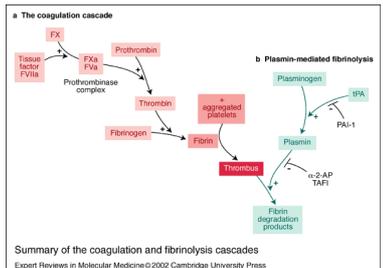
La cascata coagulativa



Il fattore II è la trombina

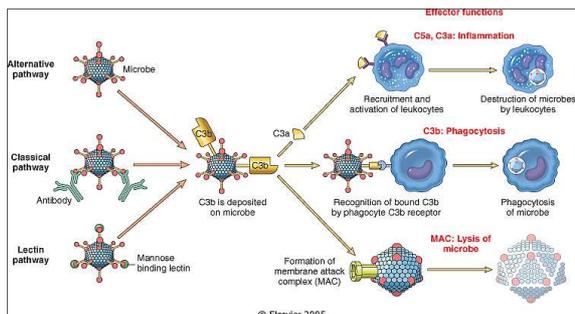
Si distinguono 2 vie:

- via estrinseca iniziata dal fattore VII, attivata dal fattore tissutale (una proteina di membrana presente nelle cellule che in condizioni normali non sono esposte al passaggio del sangue come le cellule sub-endoteliali)
- via intrinseca iniziata dal fattore XII di Hageman (rilasciato dal fegato), attivata da piastrine attivate e collagene esposto in corrispondenza delle lesioni.



Summary of the coagulation and fibrinolysis cascades
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2002 Cambridge University Press

La plasmina degrada la fibrina dei trombi (fibrinolisi) e impedisce la trombosi



© Elsevier 2005

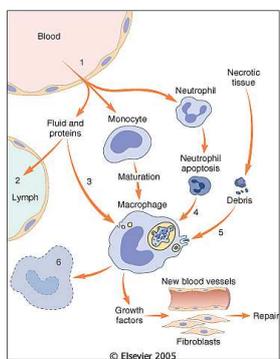
L'attivazione e le funzioni del sistema del complemento. L'attivazione del complemento da diverse vie porta al taglio della proteina C3. Le funzioni del sistema del complemento sono mediate dai prodotti di taglio del C3 e di altre proteine del complemento e dal complesso di attacco delle membrane (MAC = membrane attack complex).

Downloaded from: Robbins & Cotran Pathology: Basic of Disease (1st 22 March 2007 02:26 PM) © 2007 Elsevier

Eventi nella terminazione dell'infiammazione:

- (1) ritorno alla normale permeabilità vascolare;
- (2) drenaggio del fluido edematoso e delle proteine nel sistema linfatico
- (3) o tramite pinocitosi nei macrofagi;
- (4) fagocitosi dei neutrofili apoptotici e
- (5) fagocitosi dei detriti necrotici; e
- (6) disimpegno dei macrofagi.

I macrofagi producono anche fattori di crescita che iniziano il successivo processo di riparazione. **Notare il ruolo centrale dei macrofagi nella terminazione del processo.**



© Elsevier 2005

Downloaded from: Robbins & Cotran Pathology: Basic of Disease (1st 22 March 2007 02:26 PM) © 2007 Elsevier

<!-- Empty box -->

Inflammatione cronica o istoflogosi

Durata di mesi o anni. Fenomeni tissutali.

La cronicizzazione è causata da:

- mancata eliminazione dell'agente
- perseverante esposizione all'agente
- reazioni autoimmuni o di ipersensibilità (es. Artrite reumatoide)

Si distinguono due forme diverse:

- Inflammatione cronica non granulomatosa
- Inflammatione cronica granulomatosa

Hanno in comune la mancanza di fenomeni essudativi e la mancanza di neutrofili. L'infiltrato cellulare è composto da macrofagi e linfociti.

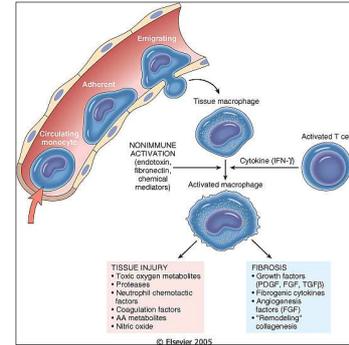
Leucocitosi linfocitaria causata da rilascio di alcune citochine (IL-3 e GM-CSF).

I ruoli dei macrofagi nell'inflammatione cronica.

I macrofagi sono attivati da citochine dalle cellule T attivate (in particolare dall'interferone gamma INF- γ) o da stimoli non immunologici così come le endotossine.

Sono indicati i prodotti secreti dai macrofagi attivati che causano danno ai tessuti e fibrosi.

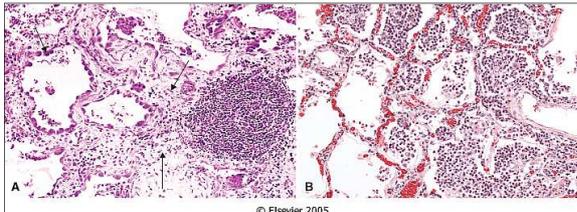
AA, arachidonic acid;
PDGF, platelet-derived growth factor;
FGF, fibroblast growth factor;
TGF- β , transforming growth factor



Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2002, Elsevier

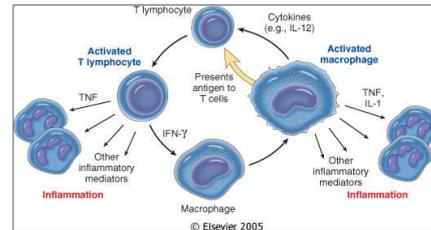
INFIAMMAZIONE CRONICA

INFIAMMAZIONE ACUTA



Inflammatione cronica nei polmoni, caratteristiche istologiche:
(1) raduno di cellule dell'inflammatione cronica,
(2) distruzione del parenchima (gli alveoli normali sono rimpiazzati da spazi costeggiati da epitelio cuboidale, frecce) e
(3) sostituzione con tessuto connettivo (fibrosi, frecce).

Nell'inflammatione acuta dei polmoni (broncopneumonia acuta), i neutrofili riempiono lo spazio alveolare e i capillari sanguigni sono congestionati.



Interazione macrofagi-linfociti nell'inflammatione cronica. I linfociti attivati ed i macrofagi si influenzano l'un con l'altro e anche rilasciano mediatori dell'inflammatione che stimolano altre cellule.

Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2002, Elsevier

Inflammatione 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.

Inflammatione cronica granulomatosa

Eziologia:

- Sopravvivenza nei fagolisosomi di microorganismi o accumulo di sostanze indigerite

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

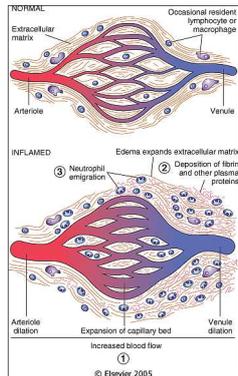
Esempi:

- tubercolosi
- sifilide
- lebbra

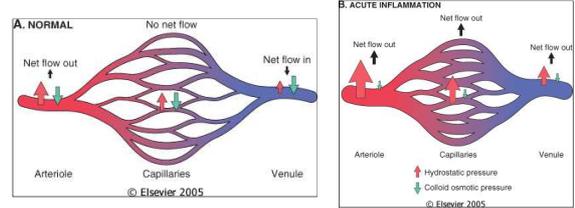
CALOR
RUBOR
TUMOR
DOLOR

Maggiori manifestazioni locali dell'infiammazione 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.



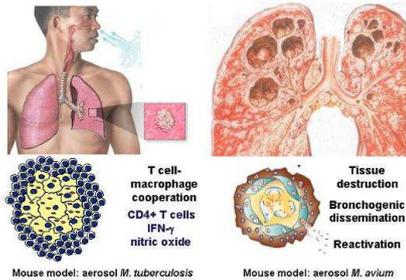
Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2007, 02:08, PM © 2007 Elsevier



Pressione sanguigna e forza osmotica nella microcircolazione normale ed infiammata.
A. La normale pressione idrostatica (freccia rossa) è di circa 32mmHg al terminale arterioso e 12 mmHg al terminale venoso; la pressione osmotica media del tessuto è di circa 25 mmHg (freccia verde), ed è uguale alla pressione capillare media.
B. Infiammazione acuta. La pressione dell'arteriola sale a 50 mmHg, la pressione capillare media è aumentata a causa della dilatazione arteriole e la pressione venosa aumenta a ca 30 mmHg. Nello stesso tempo la pressione osmotica si riduce (20 mmHg ca) per la perdita di proteine attraverso le venule. Il risultato netto è un eccesso di extravasazione di fluidi.
Uno sbilancio tra la pressione idrostatica e la pressione osmotica fa sì che fuoriesca liquido dai microcapillari e si ha l'edema.

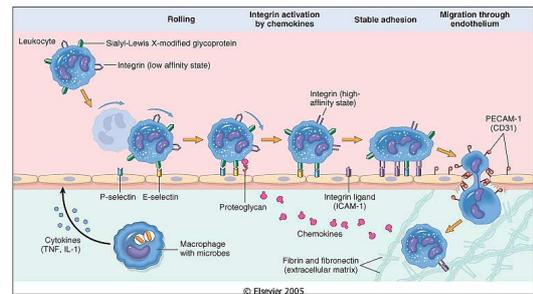
Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2007, 02:08, PM © 2007 Elsevier

Tuberculosis



Mouse model: aerosol *M. tuberculosis*

Mouse model: aerosol *M. avium*



Il processo di migrazione di leucociti attraverso i vasi sanguigni.
 In questo caso sono rappresentati i neutrofili. I leucociti prima ruotano, quindi vengono attivati e aderiscono all'endotelio, quindi migrano attraverso l'endotelio verso chemioattrattanti emessi nella zona della lesione. Diverse molecole giocano ruoli determinanti in diversi passaggi di questo processo: le **selectine** nella rotazione, le **chemochine** nell'attivazione, le **integrine** nell'adesione e **CD31 (PECAM-1)** nella transmigrazione.

Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition, 2007, 02:08, PM © 2007 Elsevier