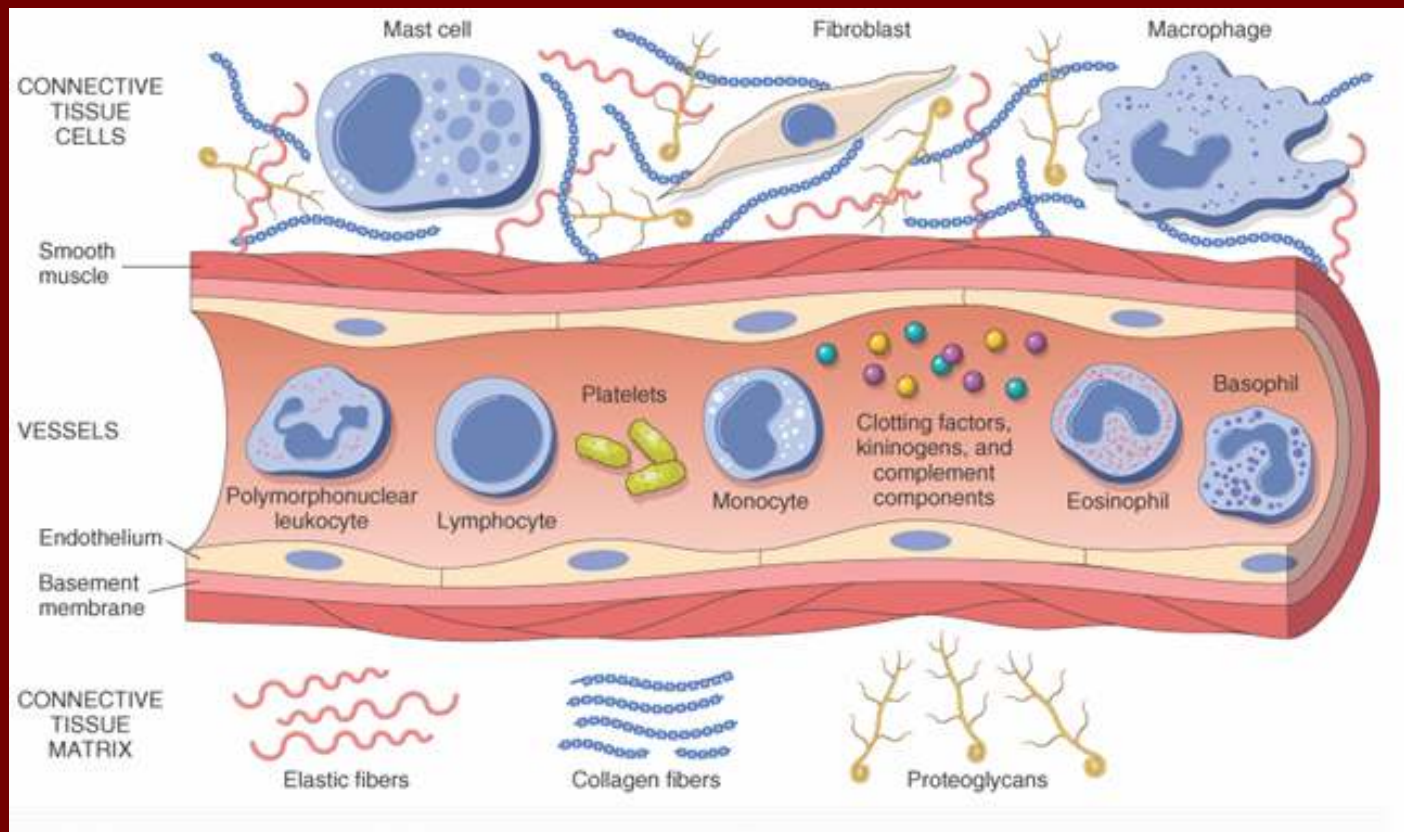


Infiemmazione (Flogosi)

Processo dinamico comprendente l'insieme delle *modificazioni reattive* che compaiono nelle strutture vascolari e connettivali di un distretto organico, per *arginare* e *riparare* i danni prodotti da agenti lesivi di diversa natura

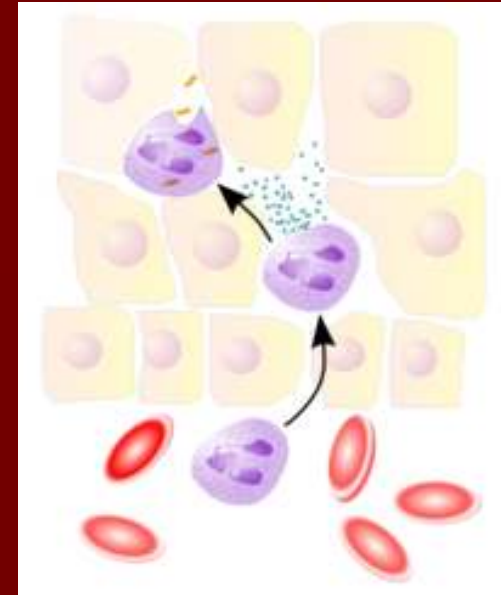


(Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases, 7th edition, 2005, Saunders)

Inflammation

Mira a :

- distruggere, diluire o confinare l'agente lesivo
- riparare il tessuto danneggiato



➡ *Risposta con significato difensivo*

Mediata da fattori chimici esercitati direttamente dalla causa patogena (effetto **diretto**) o derivanti dai tessuti su cui essa ha agito (effetto **indiretto**)

Tuttavia → se la reazione supera le necessità locali di risposta agli insulti
→ danno tissutale

Cause flogogene:

1. Agenti fisici
2. Agenti chimici
3. Agenti infettivi e tossine microbiche
4. Necrosi tissutale (da qualsiasi causa)
5. Corpi estranei
6. Reazioni immunitarie

Inflammation

Componenti principali:
Reazione *vascolare* - Reazione *cellulare*

Sequenza ordinata e regolata di eventi:

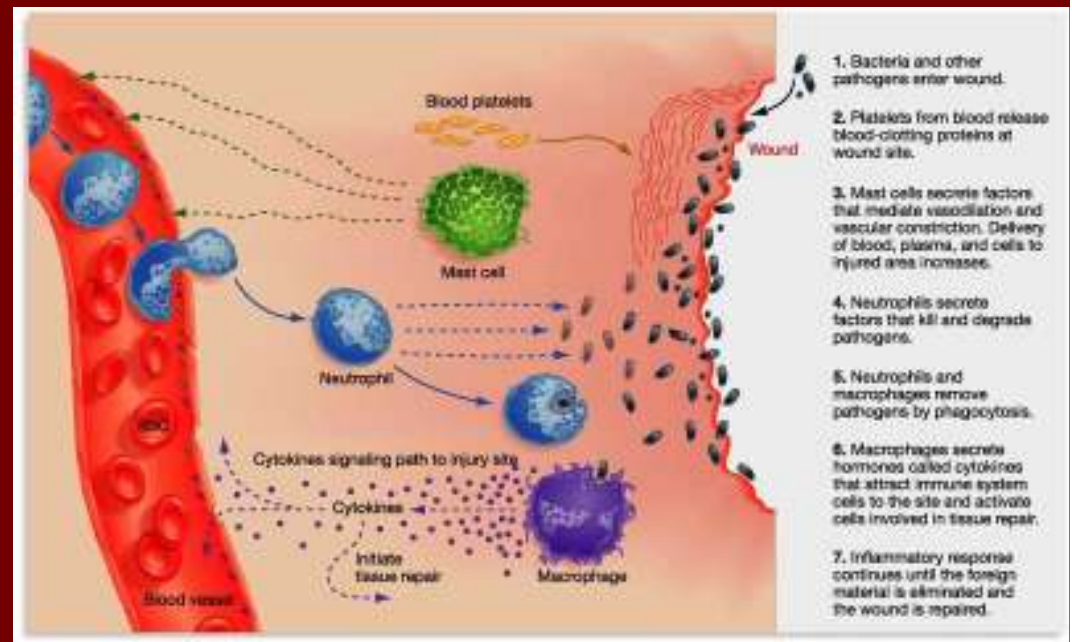
1. Turbe circolatorie

2. Fenomeni essudativi

- essudazione liquida
- essudazione cellulare

3. Fenomeni proliferativi

- delle cellule essudate
- delle cellule tissutali



www.inflammationreliefguide.com



Associati in modo variabile a *modificazioni regressive* delle cellule essudate e del tessuto colpito

Segni cardinali dell'infiammazione

(Celso, I secolo d.C.)

1. *Rubor*

2. *Tumor*

3. *Calor*

4. *Dolor*

5. *Functio laesa* (Virchow)

Infiemmazione Acuta

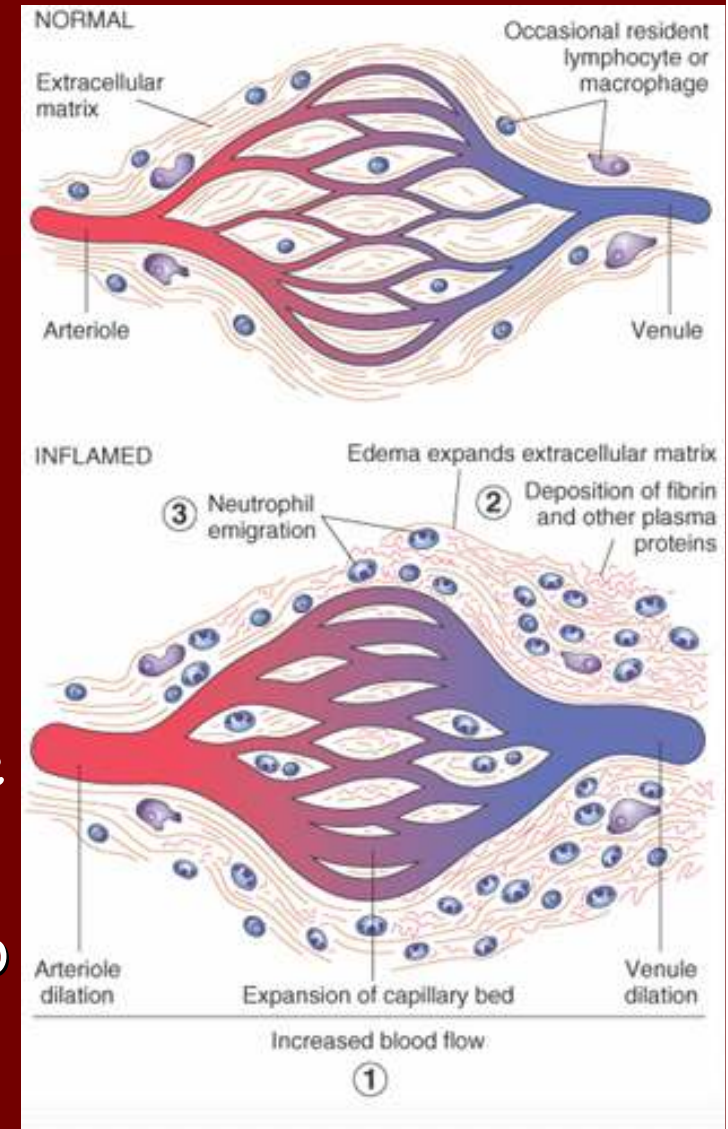
Risposta immediata, aspecifica dei tessuti all'azione delle cause flogogene

Basata sulla *Reazione vascolare (angioflogosi)*:

1. Aumento del flusso ematico e del calibro vascolare → **vasodilatazione**
2. Aumento della permeabilità vascolare

Essudazione di liquido plasmatico

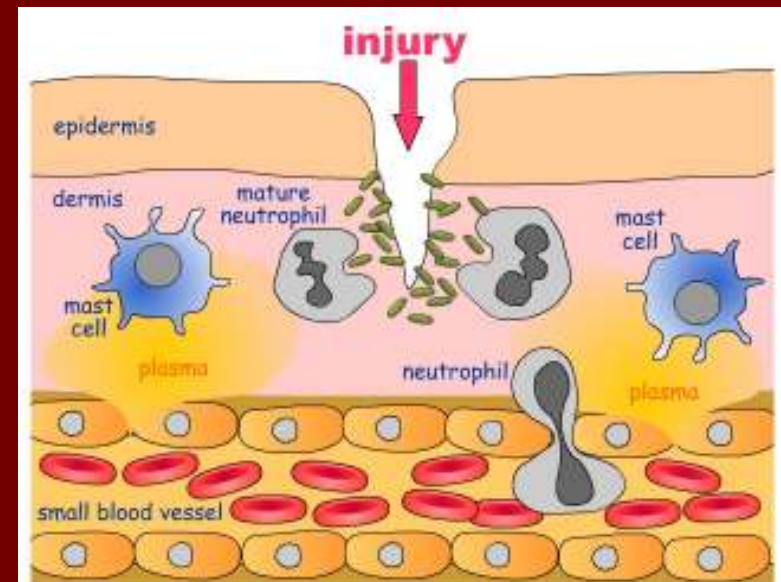
Essudato → liquido infiammatorio extracellulare caratterizzato da elevata concentrazione di proteine, detriti cellulari e peso specifico > 1.020



(Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases, 7th edition, 2005)

2. Aumento della permeabilità vascolare

- *Formazione di aperture dovute a contrazione delle cellule endoteliali e separazione delle giunzioni intercellulari (istamina, leucotrieni, ecc.)*
- *Lesione endoteliale diretta (es. tossine, ustioni, agenti chimici) e/o mediata dai leucociti*
- *Aumento della transcitosi*
- *Fuoriuscita di liquidi e proteine da vasi neoformati*



3. Fuoriuscita dei leucociti dai vasi, accumulo nella sede di lesione e attivazione per l'eliminazione dell'agente lesivo

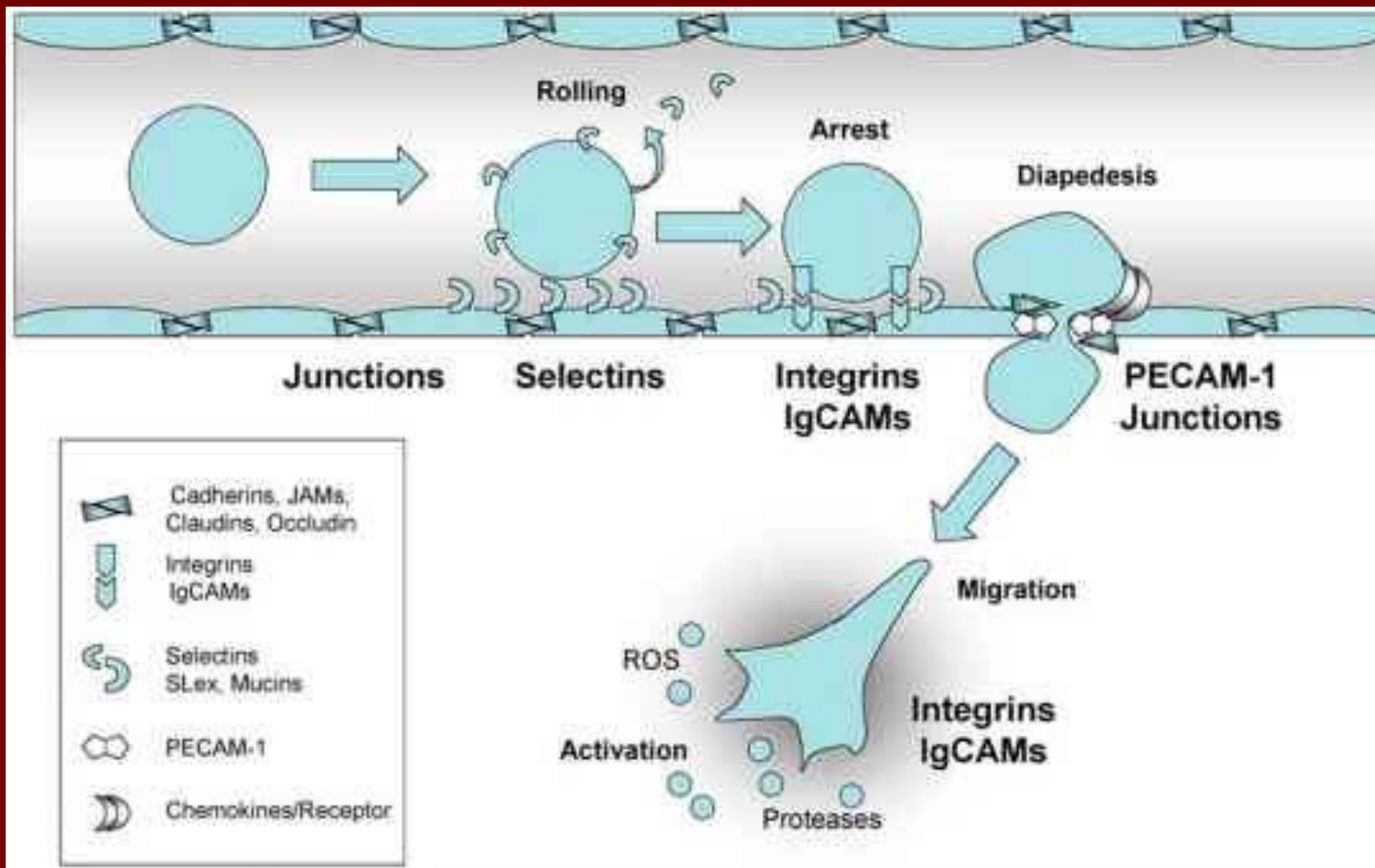
⇒ Marginazione ⇒ Rotolamento ⇒ Adesione ⇒ Diapedesi



Chemiotassi

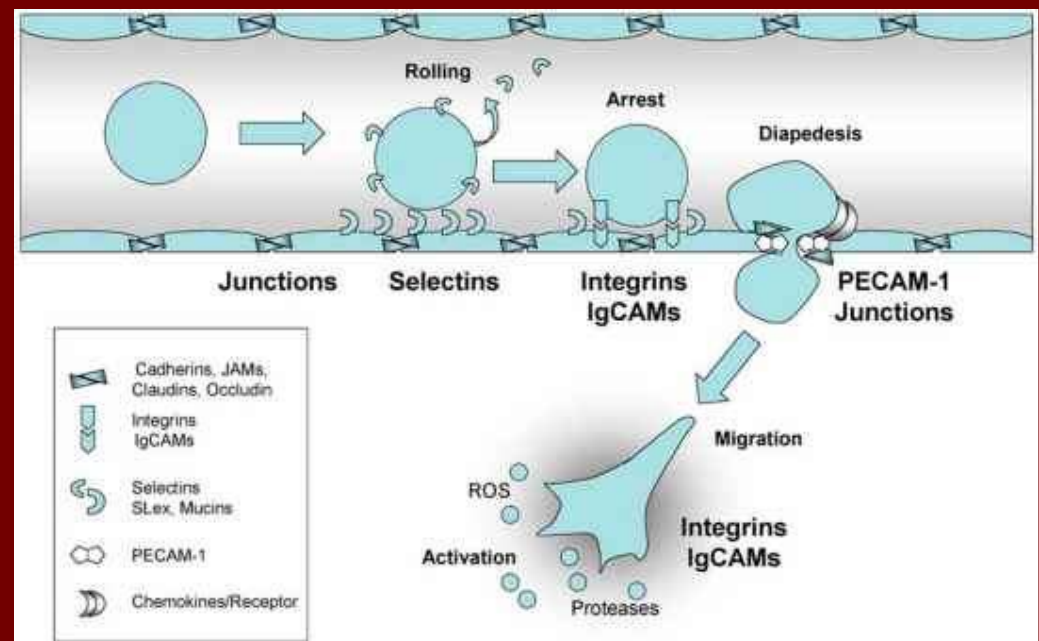


Attivazione leucocitaria



Molecole di adesione endotelio/leucociti

1. **Selectine** (E-selectina, P-selectina) → ++ rotolamento
2. **Famiglia delle immunoglobuline**: ICAM-1 e VCAM-1 → ligandi per le integrine leucocitarie → adesione
PECAM-1 (CD31) → diapedesi
3. **Integrine**: β_1 → VCAM-1; β_2 → ICAM-1
4. **Glicoproteine mucina-simili** (matrice extracellulare, es. eparansolfato) → legame a molecola di adesione leucocitaria CD44



Passaggio attraverso l'endotelio

→ **Diapedesi**

(++ azione di chemochine)

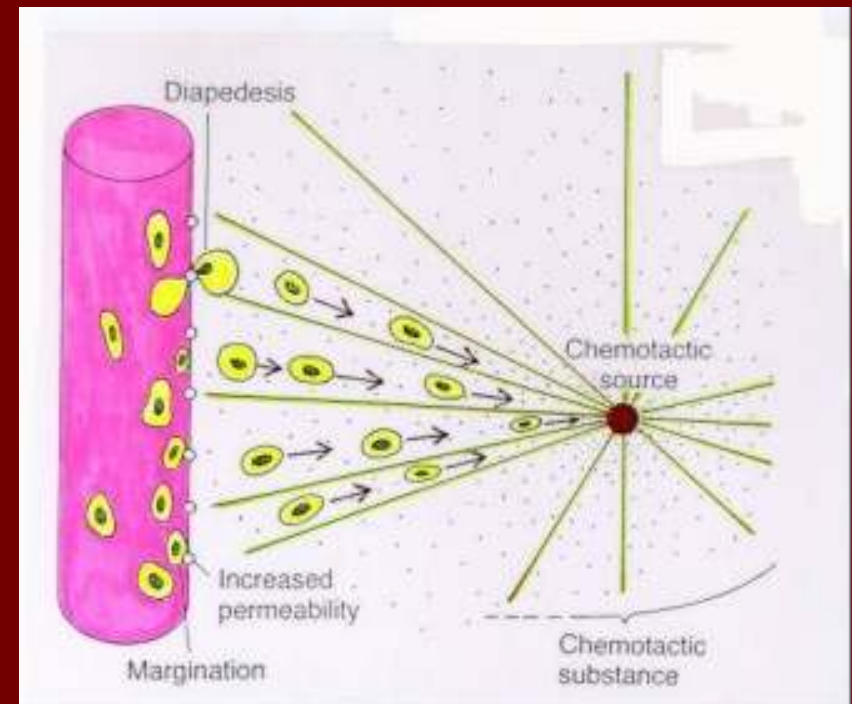
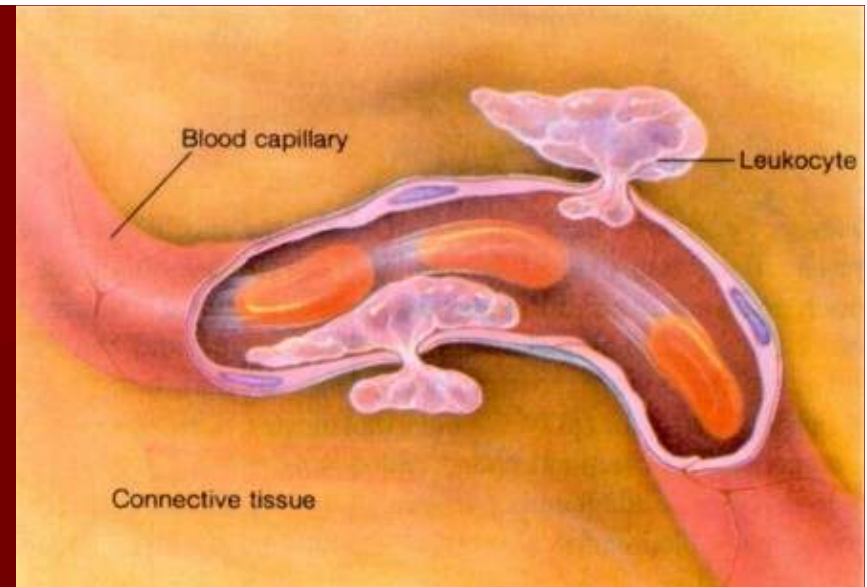


Chemiotassi:

Migrazione dei leucociti nei tessuti verso la sede di lesione (movimento orientato lungo un gradiente chimico)

Stimoli chemiotattici:

- **Esogeni** → es. prodotti di origine batterica
- **Endogeni** (++ chemochine; componenti del sistema del complemento; prodotti della via della lipossigenasi)



⇒ Attivazione leucocitaria:

- Produzione di metaboliti dell'acido arachidonico
- Degranulazione e secrezione di enzimi lisosomiali -
Attivazione della cascata ossidativa
- Secrezione di citochine (++) macrofagi)
- Modulazione delle molecole di adesione leucocitaria

Indotta da:

⇒ agenti microbici, prodotti di cellule necrotiche,
complessi antigene-anticorpo, citochine

Mediata da → recettori

Fagocitosi:

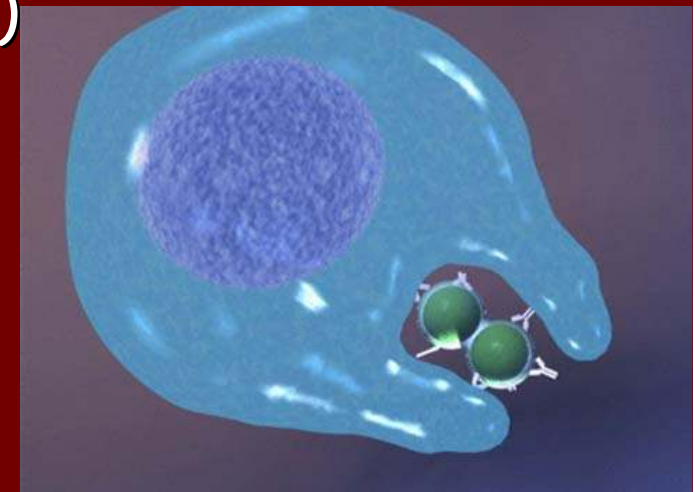
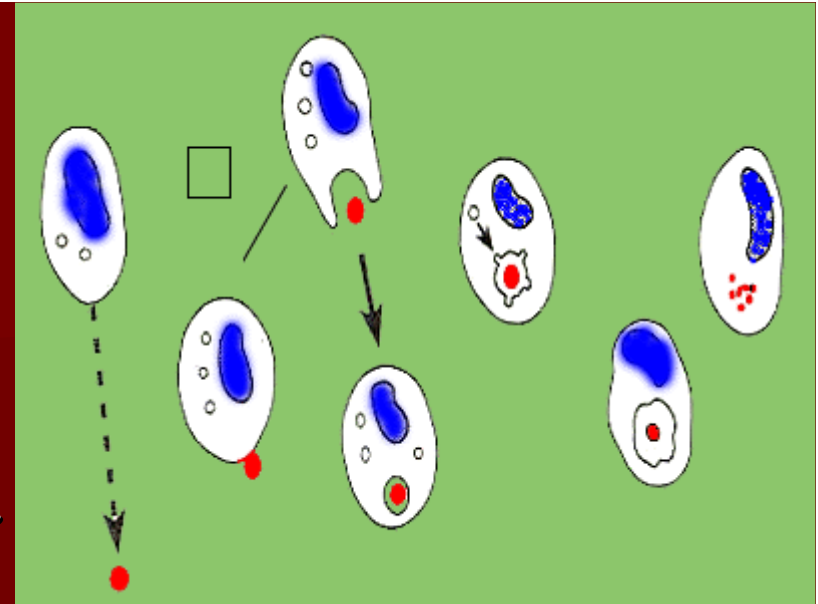
rimozione di agenti patogeni e/o detriti cellulari ad opera di fagociti professionali (granulociti neutrofili, macrofagi)

1. Captazione → adesione delle particelle alla superficie del fagocita

(contatto e riconoscimento → recettori)

Opsonine → fattori sierici (IgG, fattore C3b del complemento attivato) che promuovono la fagocitosi attraverso la fissazione alla superficie della particella da fagocitare (opsonizzazione)

2. Inglobamento del materiale da parte del fagocita → pseudopodi → **fagosoma**



Fagocitosi:

3. Demolizione del materiale fagocitato → fusione fagosoma - lisosoma



Meccanismi degradativi:

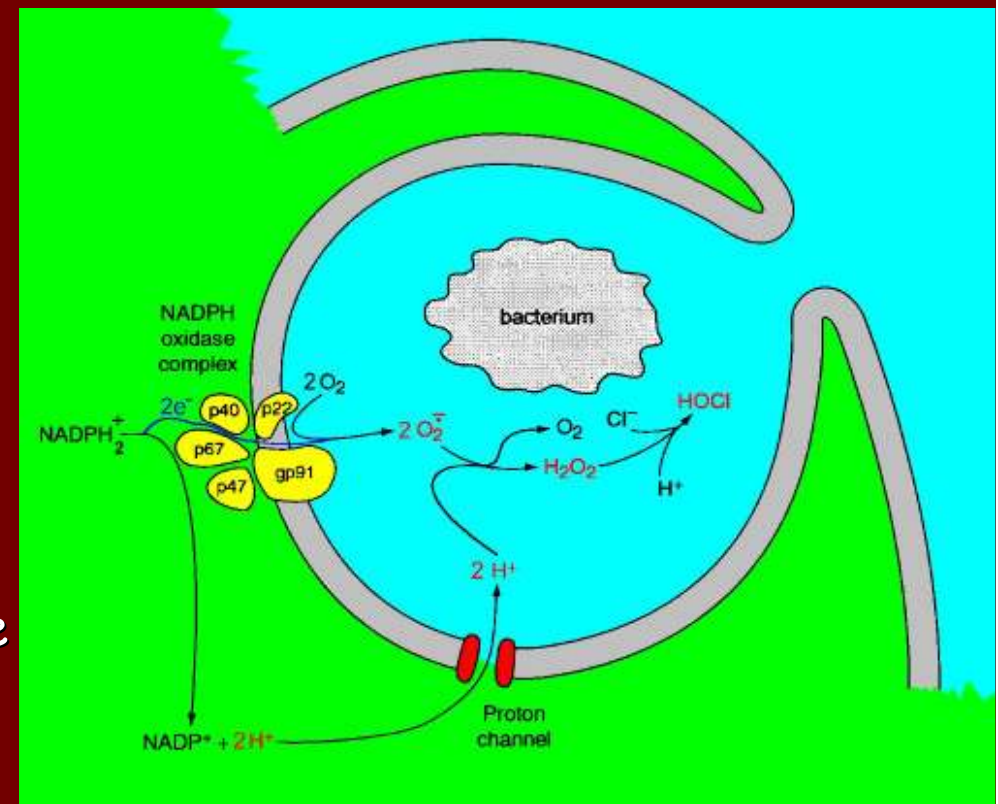
Ossigeno-indipendenti

- pH acido
- lisozima, lattoferrina
- proteine cationiche (fagocitina, leuchina)
- idrolasi acide lisosomiali (proteasi, fosfatasi, nucleasi, glucuronidasi, solfatasi, lipasi)

Ossigeno-dipendenti

"scoppio respiratorio"

Aumento notevole del metabolismo ossidativo con formazione di anione superossido (O_2^-) e perossido di idrogeno (H_2O_2)



"scoppio respiratorio"



Effetti benefici:

Intracellulari
→ potente azione
microbicide

Extracellulari
→ modulazione ed
amplificazione
della reazione
infiammatoria



Effetti dannosi:

Intracellulari
→ Effetto citotossico sul
fagocita → distruzione →
liberazione componenti tossiche
per i tessuti

Extracellulari
→ Diffusione di radicale
superossido al di fuori della
cellula fagocitaria
→ effetto tossico sui tessuti

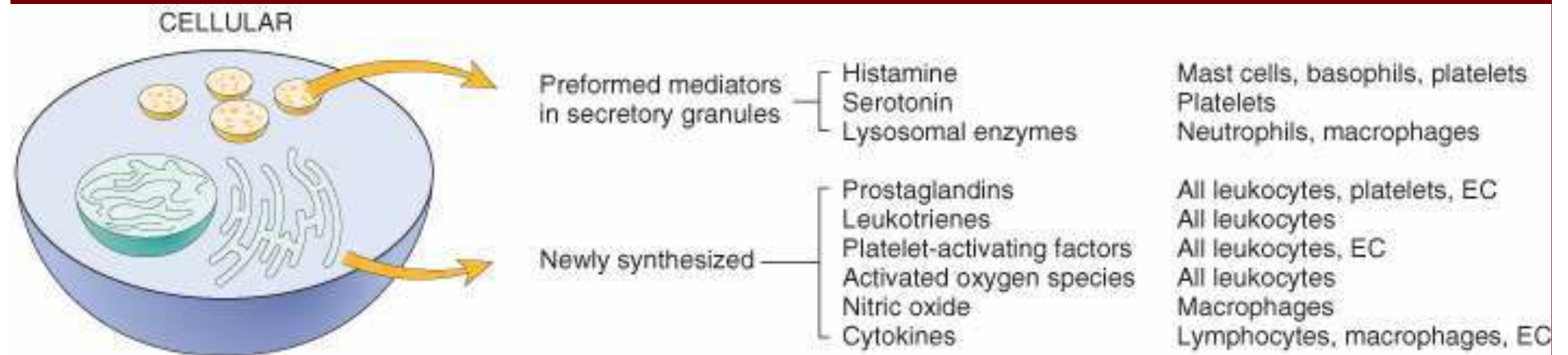
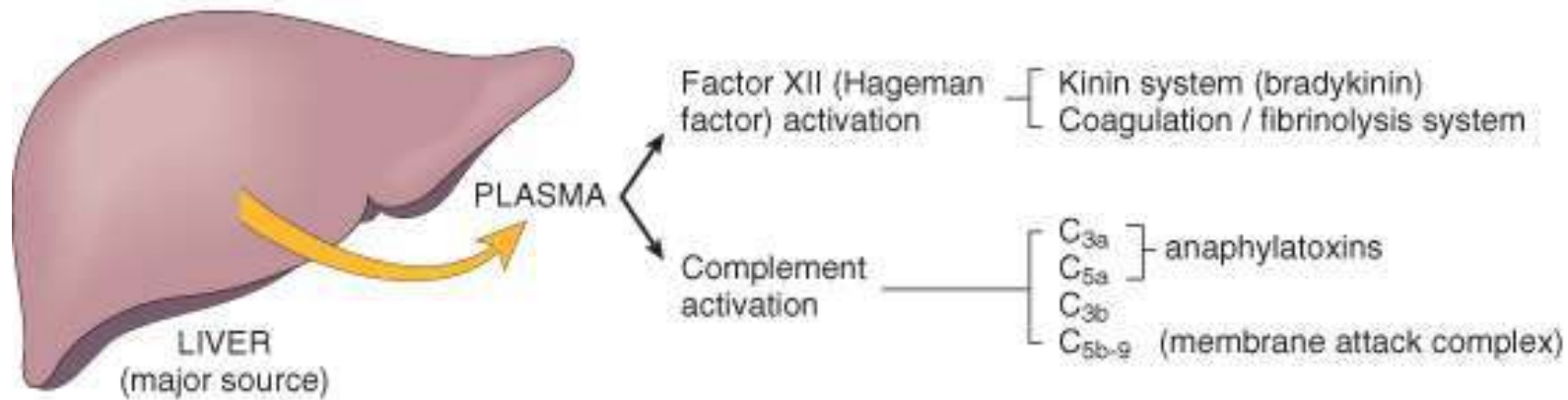
Mediatori chimici dell'infiammazione:

*Derivanti da sangue e linfa (m. **umorali**),
dalla sostanza fondamentale del connettivo,
e dalle cellule (m. **cellulari**)*

 Modulazione del processo infiammatorio

M. Umorali → presenti nel plasma in forma di **precursori**
inattivi

M. Cellulari → **preformati** (in granuli intracellulari, es.
istamina) o sintetizzati **ex novo** (es. prostaglandine)



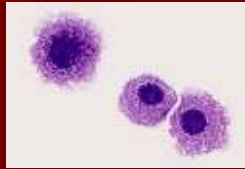
Proprietà generali dei mediatori chimici dell'infiammazione:

- maggior parte → azione mediante legame a **recettori** cellulari specifici; alcuni → attività enzimatica diretta (es. enzimi lisosomiali), o induzione di danno ossidativo (es. ROS)
- possono stimolare il rilascio di altri mediatori, con effetti di **amplificazione** o di **controllo** e modulazione della risposta
- una o più **cellule bersaglio** (effetti variabili a seconda del tipo di cellula)
- breve **emivita** (es. inattivazione ad opera di enzimi)
- effetti potenzialmente **dannosi**

AMINE VASOATTIVE

- **Istamina** → mediatore più importante prime fasi della flogosi

⇒ mastociti, granulociti basofili, piastrine



Stimoli di rilascio:

- traumi, caldo, freddo
- reazioni di ipersensibilità (I tipo, IgE)
- frazioni del complemento → C3a, C5a: "anafilatossine"
- proteine rilascianti istamina prodotte da leucociti
- citochine → IL-1, IL-8

Effetti → *vasodilatazione arteriolare, vasocostrizione venulare, aumento permeabilità capillare*

azione limitata nel tempo → inattivazione ad opera di istaminasi

AMINE VASOATTIVE

- Serotonina

→ derivante da decarbossilazione del triptofano

→ accumulo in: granuli densi delle piastrine: rilascio in seguito ad aggregazione; mastociti

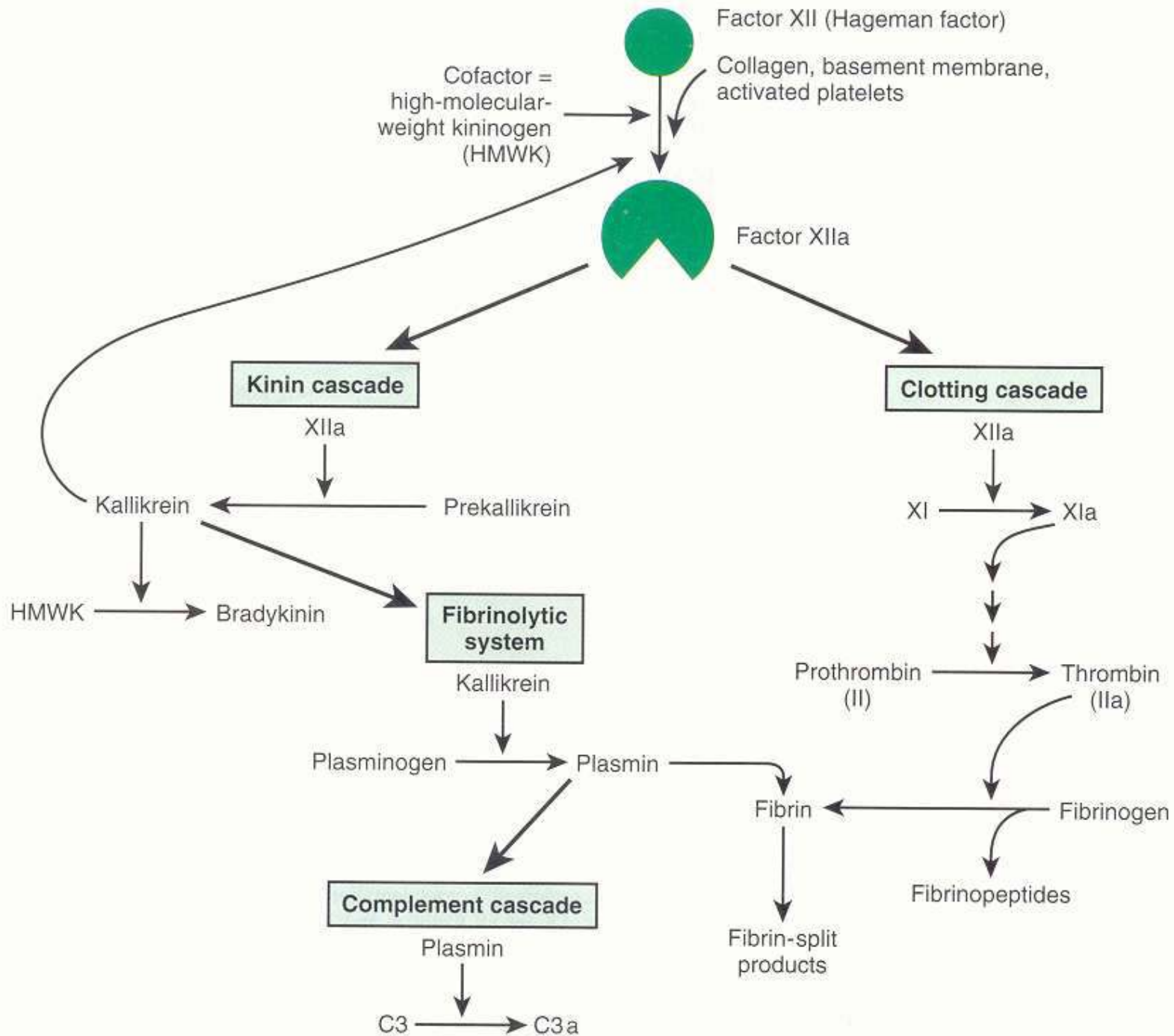
→ effetti simili ad istamina

Sistemi di proteasi plasmatiche interdipendenti

- Sistema della coagulazione
- Sistema delle chinine
- Sistema del complemento



*innescati dall'attivazione del
fattore di Hageman (fattore XII)*



Sistema delle chinine



formazione di *bradichinina* a partire da un precursore inattivo ad alto peso molecolare presente nel plasma (*chininogeno*)

Ad opera di:

- callicreina plasmatica e tissutale
- plasmina
- proteasi lisosomiali

Effetti → Vasodilatazione arteriolare,
aumento della permeabilità vasale,
contrazione della muscolatura liscia bronchiale,
dolore (sensibilizzazione delle terminazioni nervose alla
compressione esercitata dall'essudato)

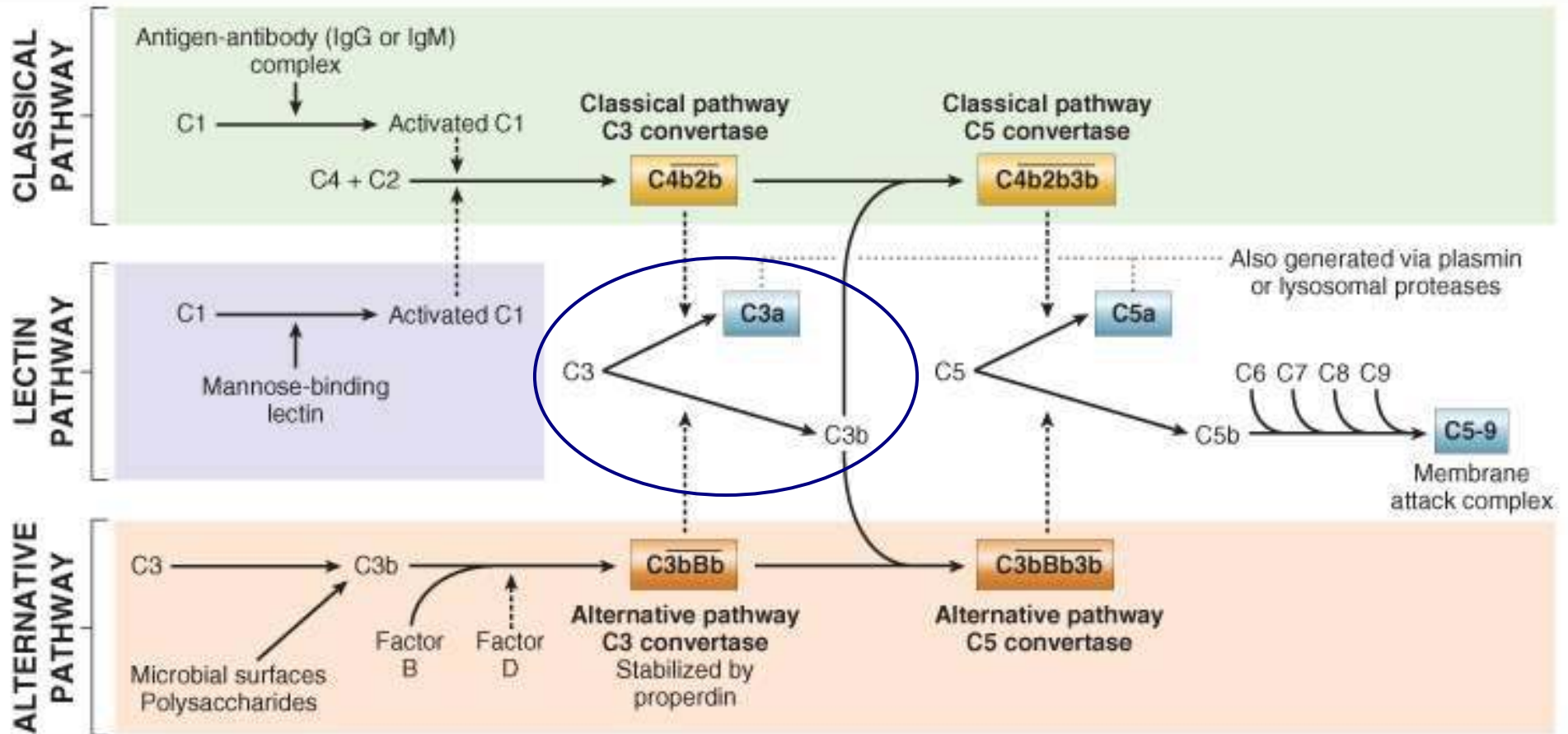
azione breve → inattivazione ad opera di chininasi

Sistema del complemento

serie numerosa di *proteine plasmatiche* che svolgono un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria e nell'infiammazione

Presenti nel siero come *precursori inattivi*

→ *attivazione proteolitica a cascata*



Sistema del complemento

Funzioni biologiche:

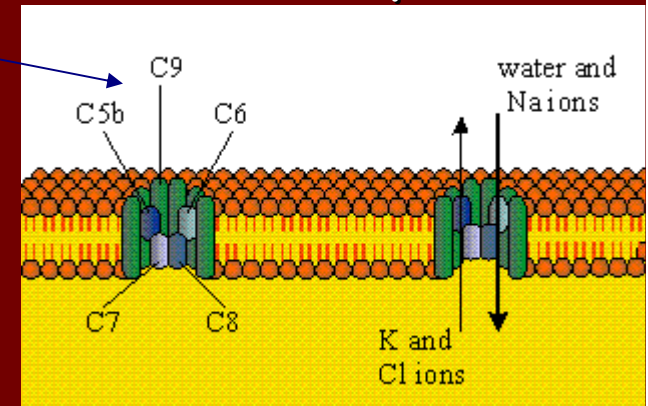
- lisi cellulare / distruzione batteri, virus con envelope
→ **membrane-attack complex (MAC)**

- frammenti proteolitici mediatori della flogosi:

- **C3a, C5a**: "anafilatossine" → vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale, mediante induzione del rilascio di istamina dai mastociti

- **C5a** → attivazione dei leucociti, adesione (aumento avidità delle integrine), chemiotassi (neutrofili, monociti, eosinofili, basofili)

- **C3b** → opsonina



Sistema del complemento

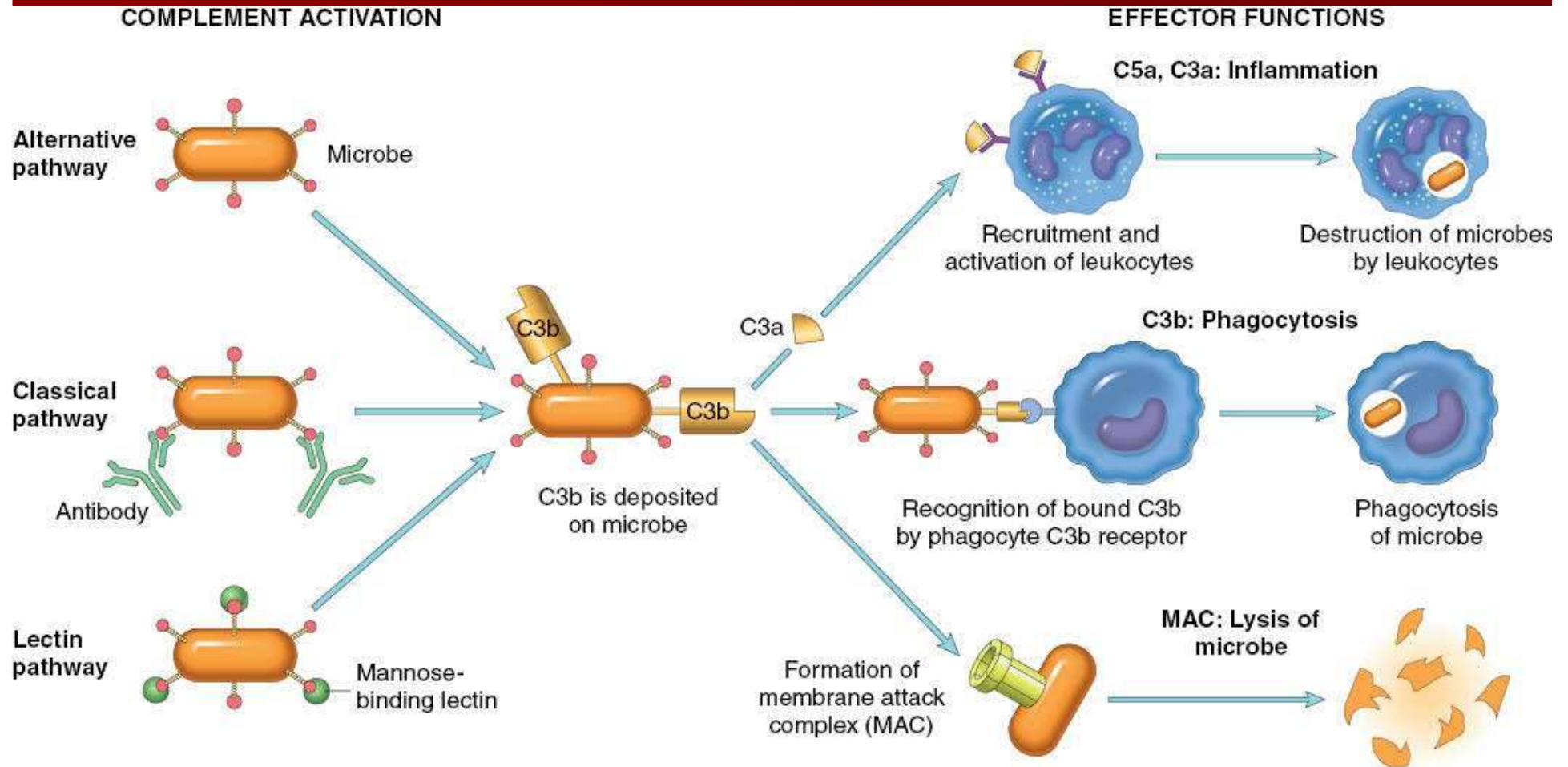


FIGURE 2-14 The activation and functions of the complement system. Activation of complement by different pathways leads to cleavage of C3. The functions of the complement system are mediated by breakdown products of C3 and other complement proteins, and by the membrane attack complex (MAC).

Metaboliti dell'acido arachidonico

acido grasso poli-insaturo presente nell'organismo
come componente dei fosfolipidi di membrana



Attivazione fosfolipasi A2



Via della *ciclossigenasi*
(COX)

Via della *lipossigenasi*
(LOX)



Prostaglandine

Trombossani

Leucotrieni

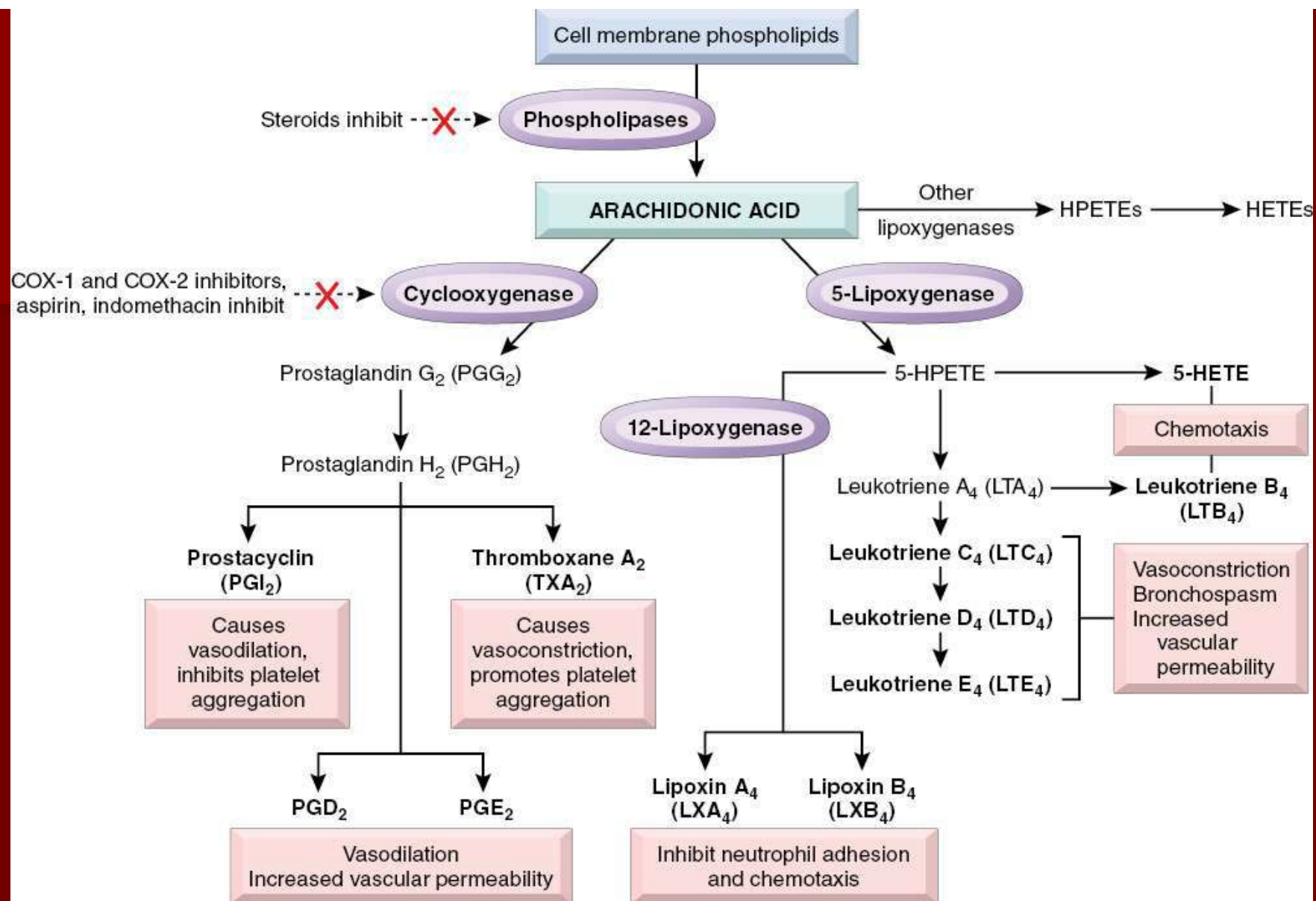


FIGURE 2–11 Generation of arachidonic acid metabolites and their roles in inflammation. The molecular targets of action of some anti-inflammatory drugs are indicated by a red X. Not shown are agents that inhibit leukotriene production by inhibition of 5-lipoxygenase (e.g., Zileuton) or block leukotriene receptors (e.g., Montelukast). COX, cyclooxygenase; HETE, hydroxyicosatetraenoic acid; HPETE, hydroperoxyicosatetraenoic acid.

CITOCHINE

polipeptidi prodotti da diversi tipi cellulari
(soprattutto **linfociti** e **macrofagi**,
ma anche cellule endoteliali, epiteliali
e del tessuto connettivo)
ed in grado di modulare l'attività di altre cellule
(meccanismo autocrino, paracrino, endocrino)

Ruolo importante nella risposta immunitaria

principali citochine che mediano l'infiammazione:

- **IL-1**, **TNF α** → prodotte dai macrofagi attivati
- **TNF β** , **IFN- γ** → prodotte dai linfociti T attivati

chemochine → capacità di attrarre molecole e cellule proinfiammatorie
→ **IL-8**: potente fattore chemiotattico ed attivante i neutrofili,
prodotto da macrofagi, endotelio, fibroblasti (in risposta a IL-1 e TNF α)

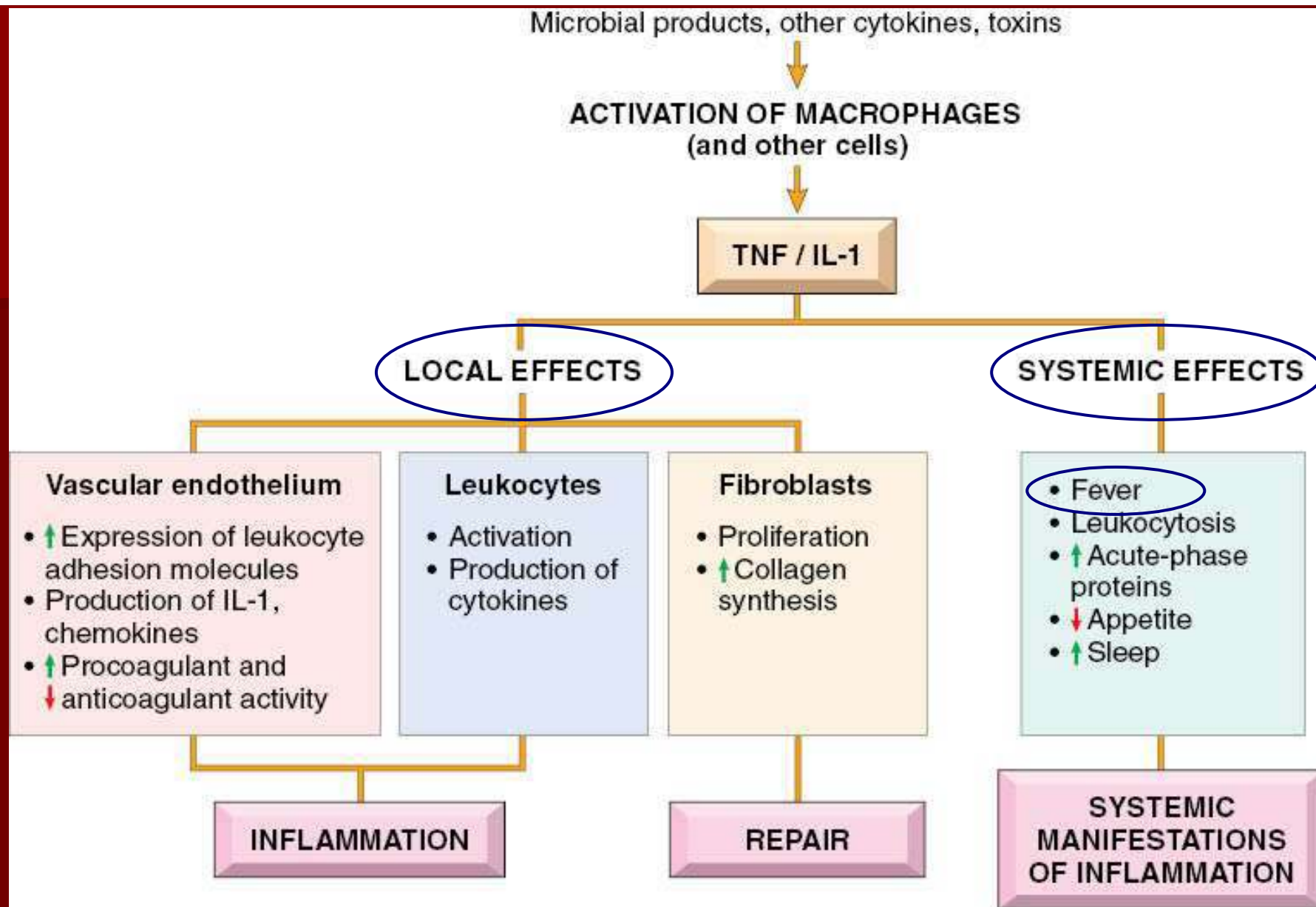


FIGURE 2–13 Principal local and systemic actions of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1).

Proteine di fase acuta

proteine plasmatiche la cui concentrazione subisce in genere un aumento in corso di infiammazione (reazione di fase acuta)

cellule infiammatorie → produzione di citochine → aumento della sintesi epatica di proteine di fase acuta

- **Proteina C reattiva** → si lega alla fosforilcolina su superfici microbiche, contribuisce al legame del complemento, opsonina
- **MBP**: proteina legante il mannosio
- **α 1-antitripsina**: inibitore di proteasi
- **α 2-macroglobulina**: inibitore di proteasi
- **Fattori della coagulazione**
- **Fattori del complemento**
- **Ferritina**
- ecc.

Caratteristiche Morfologiche dell'infiammazione (1)

Dipendenti da → intensità della risposta, agente causale, tessuti coinvolti

SIEROSA → prevalgono i fenomeni vascolari: essudato "acquoso", relativamente povero di proteine e cellule, derivante dal siero o dalle secrezioni delle cellule mesoteliali che rivestono le sierose (pleura, pericardio, peritoneo)

CATARRALE → essudato ricco in mucopolisaccaridi e cellule (es. app. respiratorio, app. digerente)

FIBRINOSA → aumento maggiore della permeabilità vasale → passaggio di molecole di maggiori dimensioni (fibrinogeno)
Evoluzione: risoluzione completa (fibrinolisi e rimozione da parte di macrofagi) o organizzazione e fibrosi (c.d. aderenze)

Caratteristiche Morfologiche dell'infiammazione (2)

PURULENTA → caratterizzata dall'accumulo di "pus" formato da granulociti neutrofili, detriti cellulari e fluido;
origine batterica (germi "piogeni"):
ascesso (raccolta in cavità neoformata),
empiema (raccolta in cavità preformata),
flemmone

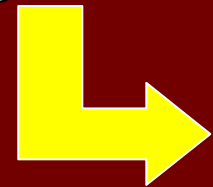
EMORRAGICA → danno vascolare particolarmente grave

Esito del processo infiammatorio:

- Risoluzione completa (restitutio ad integrum)
- Cicatrizzazione
- Progressione verso l'infiammazione cronica



persistenza dell'agente flogogeno e/o
presenza di interferenze coi normali processi di guarigione



Infiammazione cronica

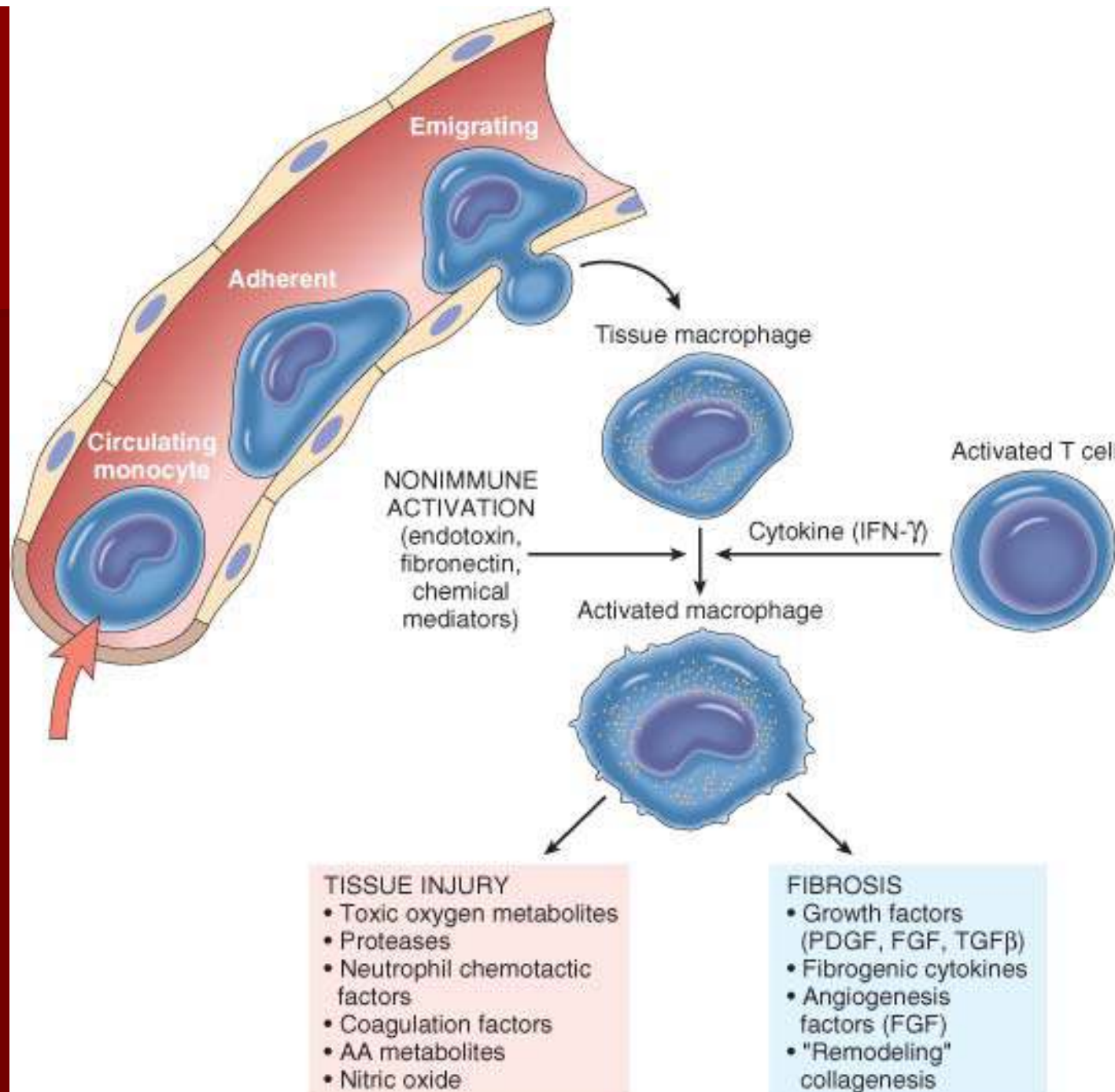
infiammazione di lunga durata (settimane o mesi), costituita da:

- fase attiva
- fase di distruzione tissutale
- riparazione

- Esito di una flogosi acuta
- Infezioni sostenute da microorganismi persistenti (es. micobatteri, Leishmania, agenti fungini)
risposta immune di ipersensibilità ritardata
→ infiammazione granulomatosa
- Esposizione prolungata ad agenti potenzialmente tossici (esogeni o endogeni)
- Autoimmunità

Caratteristiche della flogosi cronica (istoflogosi):

- reazione persistente verso l'agente flogogeno → macrofagi, linfociti, plasmacellule
- distruzione tissutale mediata dalle cellule infiammatorie (++) macrofagi
- sostituzione del tessuto danneggiato → fibrosi e angiogenesi



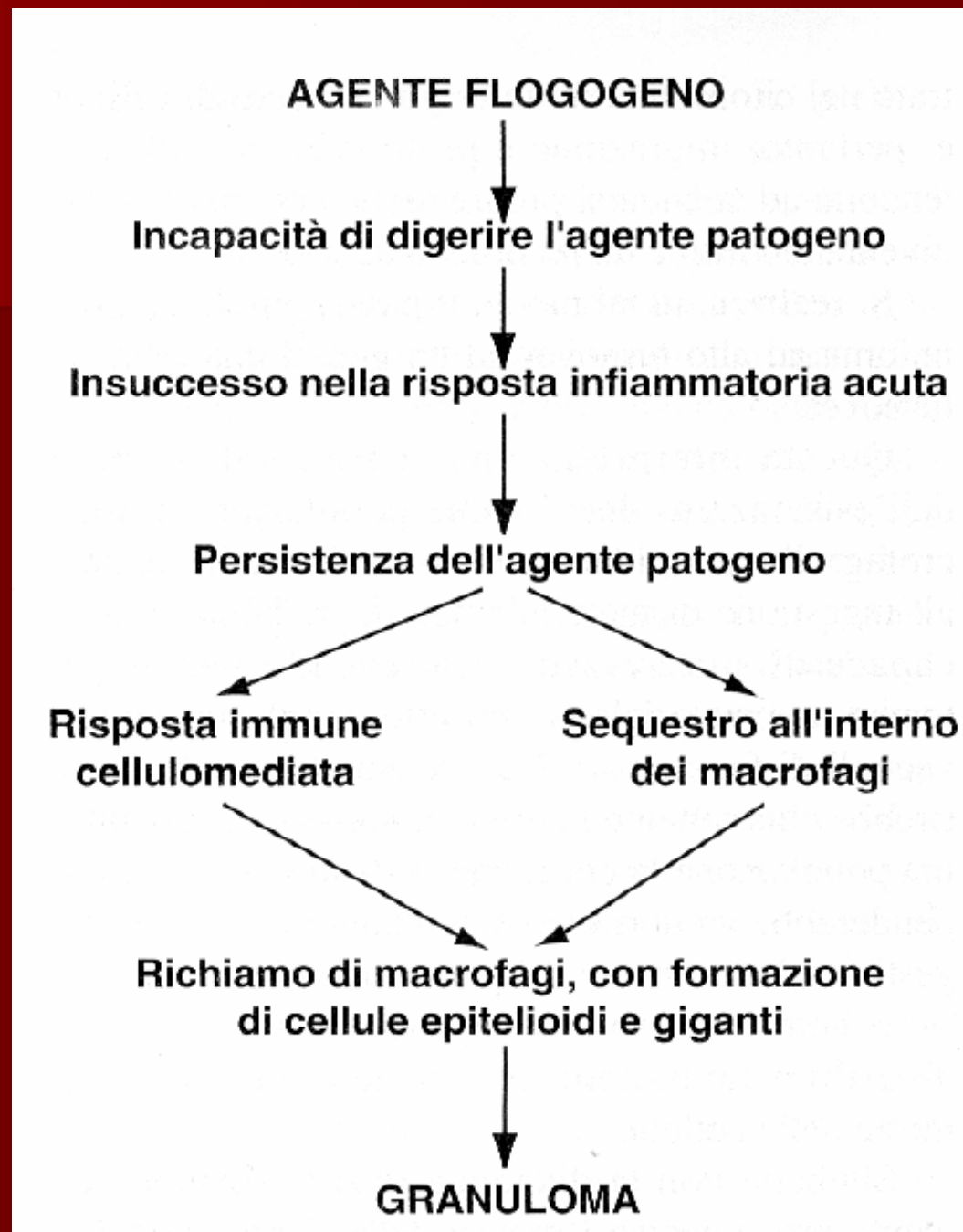
(Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases, 7th edition, 2005, Saunders)

Infiammazioni GRANULOMATOSE (o GRANULOMI)

Infiammazioni **croniche produttive** caratterizzate tipicamente da un'organizzazione nodulare delle cellule infiammatorie, con predominanza di cellule derivanti da trasformazioni dei macrofagi

Causate da agenti flogogeni in grado di:

- *indurre la differenziazione dei monociti in macrofagi maturi*
- *resistere a lungo alla degradazione fagocitaria dei macrofagi*
 - Agenti biologici: batteri (es. micobatteri), miceti, protozoi (es. Toxoplasma, Leishmania, ecc.), macroparassiti
 - Corpi estranei (sostanze esogene o endogene)



(Pontieri, Piccin)

Principali fasi dello sviluppo strutturale del granuloma:

- *Formazione di un infiltrato monocitario per essudazione*
- *Aggregazione dei monociti in noduli e maturazione a macrofagi*
- *Trasformazione dei macrofagi in cellule epitelioidi e cellule giganti*

Altri aspetti: infiltrazione e proliferazione di altre cellule
(es. linfociti, fibroblasti), necrosi

Cellula Epitelioides → morfologia simile a cellule epiteliale;
minore attitudine alla fagocitosi e maggiore capacità
secernente rispetto ai macrofagi

Cellule giganti → ampie masse citoplasmatiche provviste di
numerosi nuclei (solitamente 10 o 20);

sulla base della *distribuzione dei nuclei* si distinguono:

- cellule giganti "*di tipo Langhans*" (+++ granulomi
tubercolari) → nuclei disposti alla periferia, a corona o ferro di
cavallo
- cellule giganti "*da corpi estranei*" → nuclei centrali o
irregolarmente sparsi

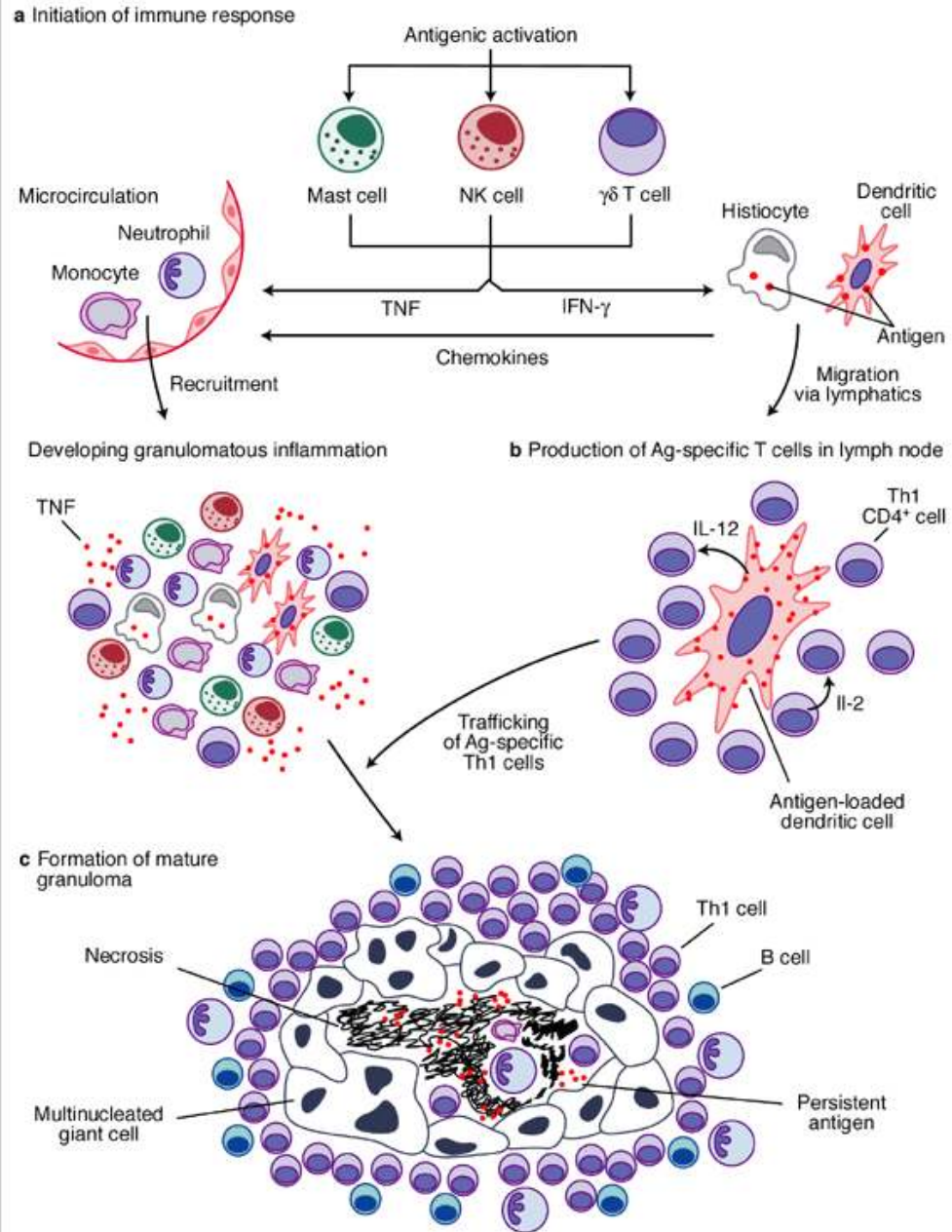
origine sinciziale (fusione di più cellule)
a partire da macrofagi o cellule epitelioidi

- Granulomi a ridotto rinnovamento cellulare

→ *caratterizzati da longevità ed infrequente divisione dei macrofagi (++) da corpi estranei)*

- Granulomi ad elevato rinnovamento cellulare

→ *caratterizzati da elevata migrazione e proliferazione dei macrofagi (++) granulomi batterici)*



Pathogenesis of granuloma formation

Expert Reviews in Molecular Medicine 2005 Published by Cambridge University Press