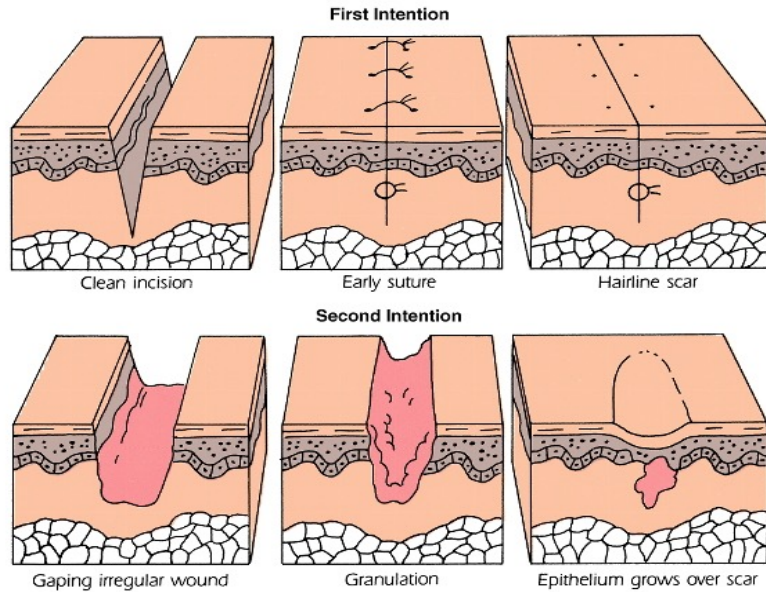


Guarigione delle ferite

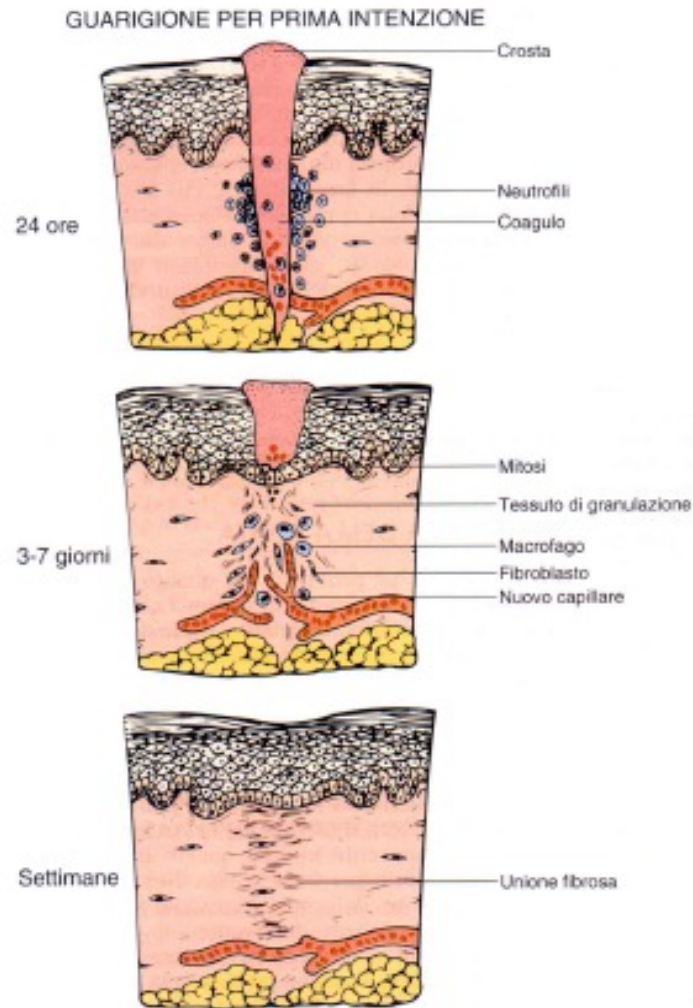


A seconda della natura e delle dimensioni della ferita si dice che le ferite riparano per prima o seconda intenzione

Prima intenzione: ferite con margini netti (ferite chirurgiche)

Seconda intenzione: ferite con margini distanti (trauma che richiede abbondanza di tessuto di granulazione per chiudere la ferita)

Guarigione per prima intenzione



Uno degli esempi più semplici di riparazione della ferita per prima intenzione è il caso di una incisione chirurgica con lembi uniti da punti di sutura.

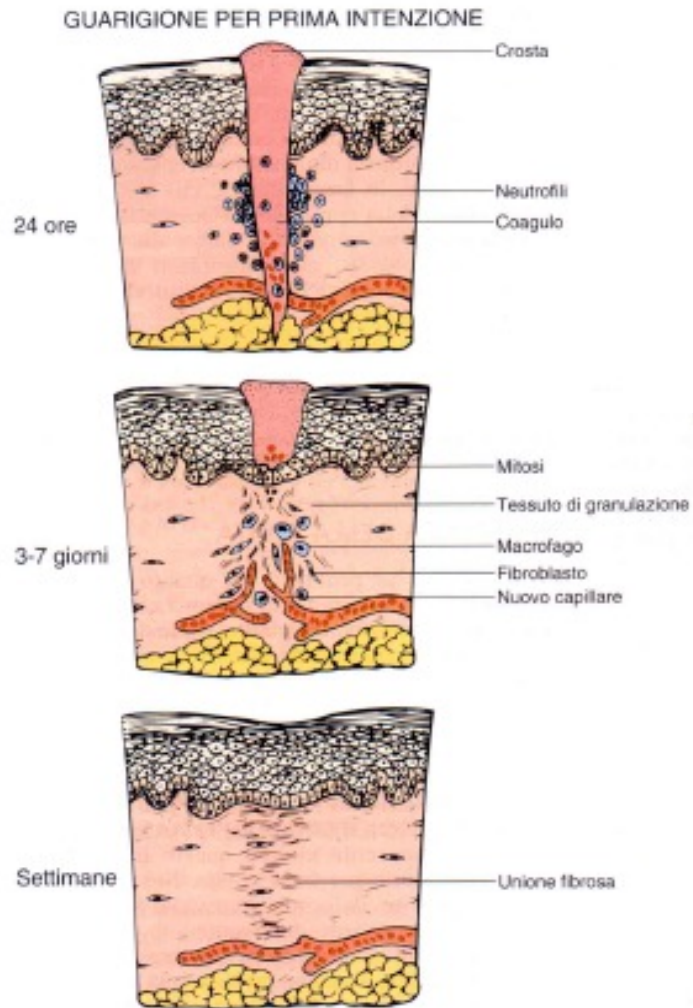
L'incisione causa una interruzione della continuità della membrana basale e la morte di cellule epiteliali e connettivali.

Lo spazio formato dalla incisione prima si riempie di sangue coagulato con fibrina e successivamente viene invaso da tessuto di granulazione e coperto con nuovo epitelio.

Le fasi del processo includono:

-la ferita provoca **l'attivazione della coagulazione** che forma un coagulo sopra la lesione. Questo serve ad arrestare il sanguinamento e favorisce la migrazione delle cellule attratte da citochine e chemochine prodotte localmente.

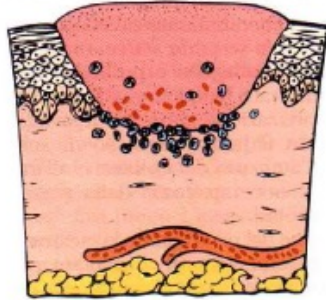
- **24 ore:** i neutrofili si localizzano ai margini dell'incisione e migrano verso il coagulo di fibrina. Le **cellule basali dello strato dell'epidermide** iniziano a **proliferare**. Entro 24-48 ore le cellule epiteliali ai margini dell'incisione iniziano a migrare lungo il derma producendo uno strato epiteliale sottile che chiude la ferita.



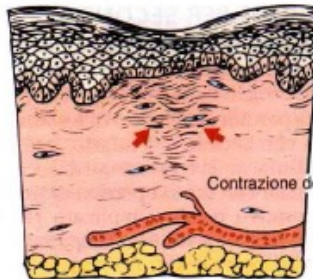
- **giorno 3** : i neutrofilii sono rimpiazzati dai macrofagi e **il tessuto di granulazione invade lo spazio dell'incisione**. I macrofagi sono responsabili della rimozione dei detriti cellulari, della fibrina e promuovono l'angiogenesi e la deposizione della matrice extracellulare. La proliferazione delle cellule epiteliali continua con la deposizione di uno strato di copertura epidermica più spesso.
- **giorno 5**: **il tessuto di granulazione riempie lo spazio dell'incisione e la neovascolarizzazione raggiunge il suo picco**. I nuovi vasi sono permeabili e il tessuto è edematoso. I fibroblasti migrano nel tessuto di granulazione dove proliferano e depositano le fibrille di collagene e altre molecole della matrice extracellulare che diventano più abbondanti e iniziano a congiungere l'incisione. L'epidermide raggiunge il suo spessore normale.
- **Settimana 2** : **diminuzione dell'infiltrato di leucociti e della neovascolarizzazione e accumulo di collagene**. L'infiltrato leucocitario, l'edema e l'aumentata vascolarizzazione diminuiscono e ha inizio il processo di maturazione della cicatrice.
- **Settimana 4**: la cicatrice è costituita da tessuto connettivale privo di cellule infiammatorie coperto da una epidermide normale.

Guarigione per seconda intenzione

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE



Infiammazione



Quando la perdita di cellule o tessuto è più estesa la reazione infiammatoria è più intensa e si sviluppa un tessuto di granulazione abbondante con accumulo di matrice extracellulare e formazione di una grande cicatrice seguita dalla contrazione della ferita mediata dalla azione dei miofibroblasti.

La guarigione secondaria è caratterizzata da:

- Formazione di una grande crosta
- Infiammazione più intensa
- Maggiore formazione di tessuto di granulazione che dà origine ad una cicatrice più grande.

Si forma inizialmente una matrice costituita principalmente da collagene di tipo III che dopo 2 settimane è sostituita da una matrice composta principalmente da collagene di tipo I. Il tessuto di granulazione viene sostituito da una cicatrice rosea.

La guarigione secondaria determina la contrazione della ferita che si manifesta nelle grandi ferite superficiali. Nel modello animale è stato dimostrato che si ha una riduzione di circa il 10% della ferita dopo circa un mese e mezzo.

La contrazione della ferita richiede l'azione dei miofibroblasti.

Eccessiva cicatrizzazione



L'eccessiva formazione dei componenti del processo di riparazione può dare origine a cicatrici ipertrofiche o cheloidi.

L'accumulo di eccessive quantità di collagene può dare origine a una cicatrice rialzata che prende il nome di cicatrice ipertrofica. Queste tendono a crescere rapidamente e contengono molti miofibroblasti ma tendono a regredire nel tempo.

Se il tessuto cicatriziale cresce oltre i confini della ferita originale e non regredisce si parla di cheloide.

Caratteristiche del tessuto cicatriziale

Il tessuto cicatriziale rispetto al tessuto originario:

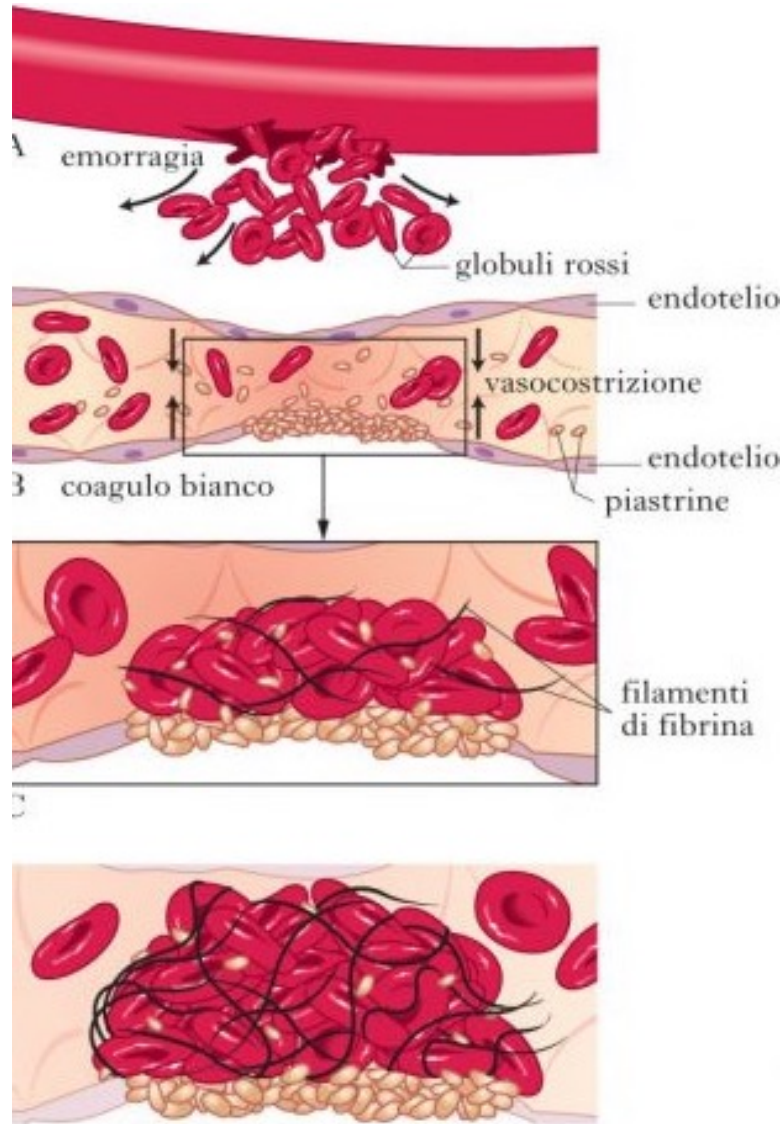
- non è così resistente
- non è così elastico
- non è così irrorato

Fattori locali e sistemici che influenzano la guarigione delle ferite

La guarigione della ferita è influenzata da diversi fattori che includono:

- la nutrizione: la carenza proteica e di vitamina C inibiscono la sintesi di collagene e ritardano la rimarginazione delle ferite
- lo stato metabolico (il diabete ritarda la guarigione)
- un inadeguato apporto di sangue (aterosclerosi)
- infezioni
- fattori meccanici
- Corpi estranei

Emostasi



L'emostasi comprende una serie di processi e di fattori che nelle sedi di lesione vascolare formano rapidamente un tappo emostatico per impedire la perdita di sangue mentre nei vasi normali l'emostasi mantiene il sangue in uno stato fluido

L'emostasi è regolata da

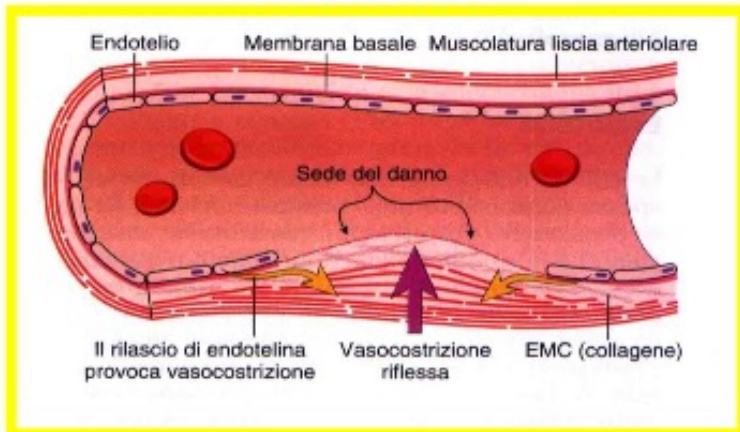
- parete vascolare
- piastrine
- cascata della coagulazione

L'emostasi culmina con la formazione di un coagulo sanguigno finalizzato a prevenire o limitare l'emorragia nel caso di danno dell'endotelio.

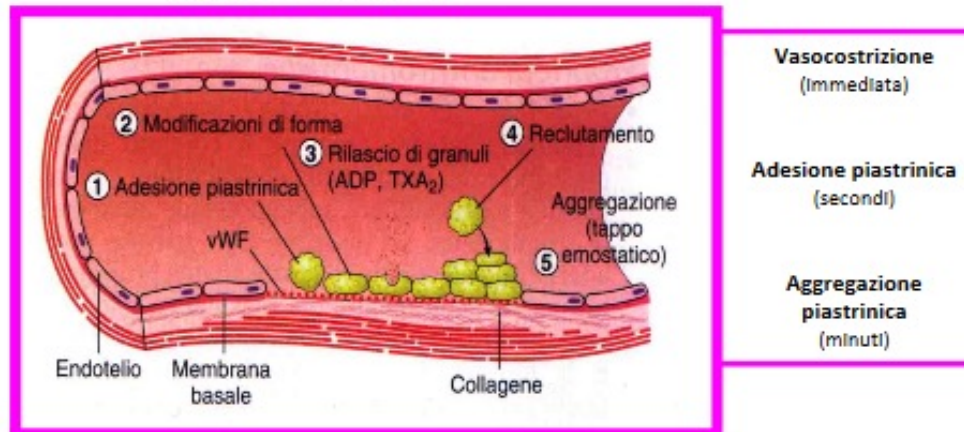
Emostasi in presenza di una lesione vascolare

In risposta ad una lesione vascolare è possibile distinguere diverse fasi che includono:

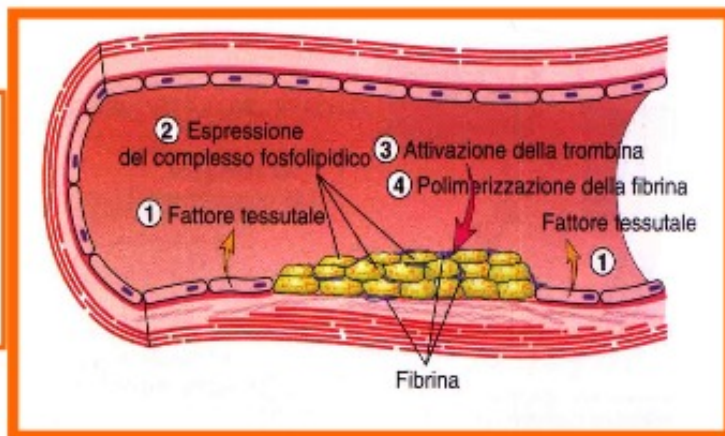
VASOCOSTRIZIONE



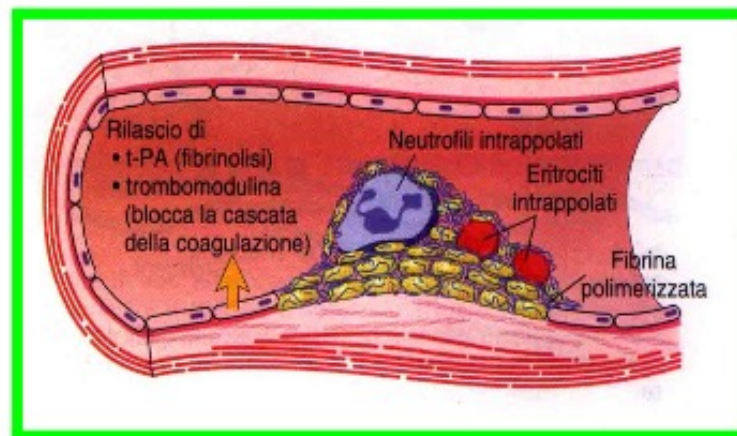
EMOSTASI PRIMARIA



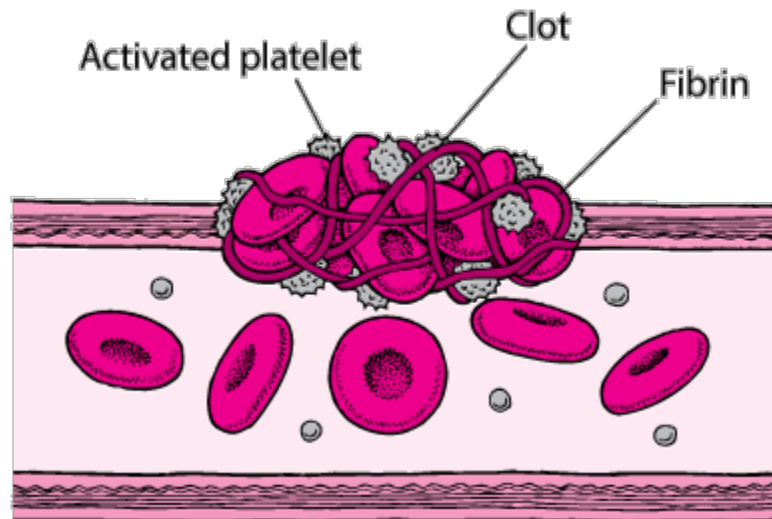
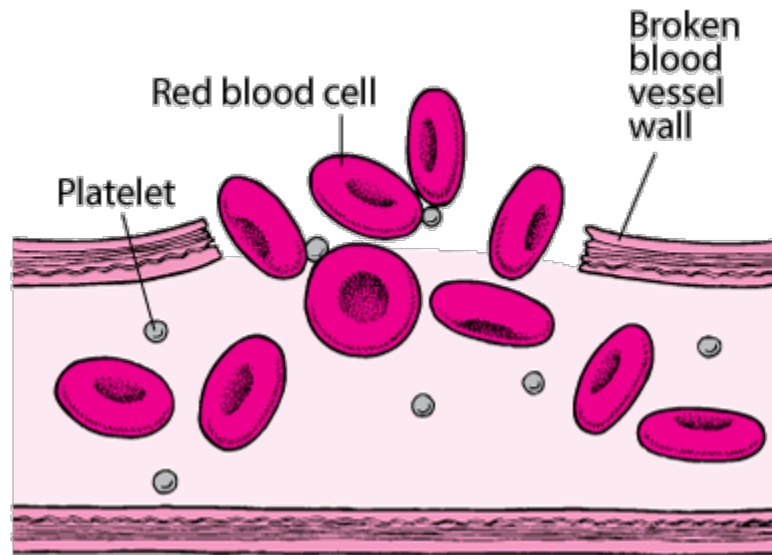
EMOSTASI SECONDARIA



TROMBO E FATTORI ANTITROMBOTICI



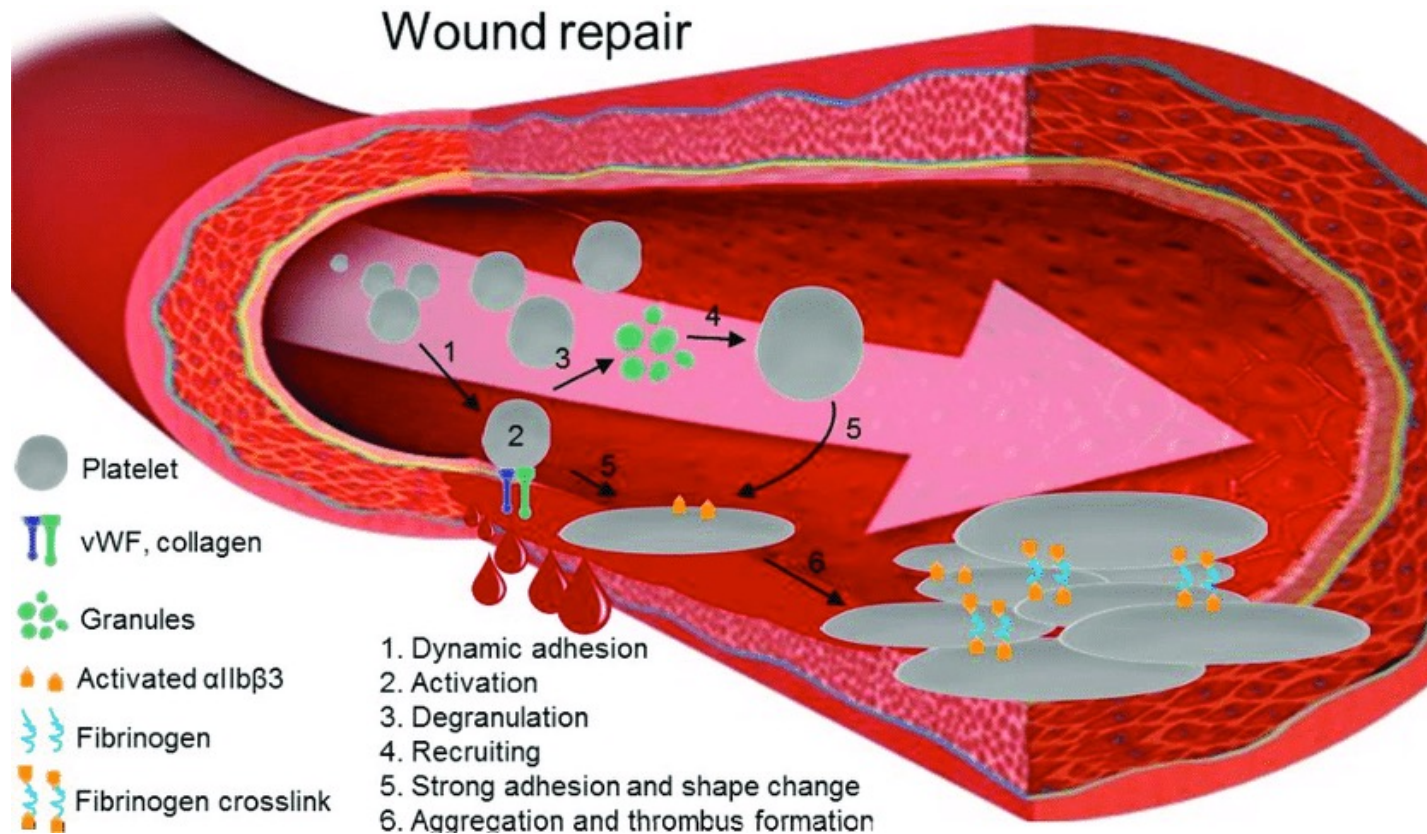
- Vasocostrizione arteriolare transitoria mediata da meccanismi neurogeni e dalla endotelina che è un vasocostrittore prodotto dalle cellule endoteliali.
- Formazione di un tappo piastrinico iniziale (emostasi primaria).
- Attivazione della coagulazione con formazione di fibrina e formazione di un coagulo stabile (emostasi secondaria).
- Dissoluzione del coagulo



In presenza di una lesione del vaso sanguigno, le piastrine si attivano e formano insieme alla fibrina il coagulo che blocca il sanguinamento.

Questo processo procede attraverso la formazione del tappo piastrinico iniziale e del tappo piastrinico secondario in cui l'aggregato piastrinico è cementato dalla fibrina.

Reazione delle piastrine al danno vascolare



In seguito ad un danno dei vasi sanguigni, le piastrine vengono in contatto con i costituenti della matrice extracellulare che comprendono: collagene, proteoglicani fibronectina e il fattore di von Willebrand

Questo determina:

- adesione delle piastrine alla matrice extracellulare nella regione subendoteliale attraverso l'interazione indiretta con il collagene
- rilascio del contenuto dei granuli α e dei granuli densi
- Aggregazione piastrinica

Le piastrine

Le piastrine hanno un ruolo fondamentale nella emostasi. Dopo gli eritrociti sono la componente più numerosa nel sangue e misurano fra i 2-5 μm .

Le piastrine sono frammenti citoplasmatici di una cellula progenitrice midollare multinucleata, il megacariocita. La trombopoiesi o piastrinopoiesi è regolata dalla trombopoietina presente nel siero e che è in grado di aumentare non solo la produzione di piastrine, ma anche la proliferazione dei megacariociti. La piastrinopoiesi ha luogo nel midollo osseo in seguito al differenziamento delle cellule staminali ematopoietiche in megacariociti. Dopo essere entrate nel circolo sanguigno vi permangono per circa 7-10 giorni.

Le piastrine contengono i granuli α e δ .

i granuli α contengono fibrinogeno, fibronectina, fattore V e VIII, fattore di crescita derivato dalle piastrine PDGF e fattore di crescita trasformante TGF- β

I granuli δ contengono nucleotidi ADP, ATP, calcio, istamina, serotonina e adrenalina.

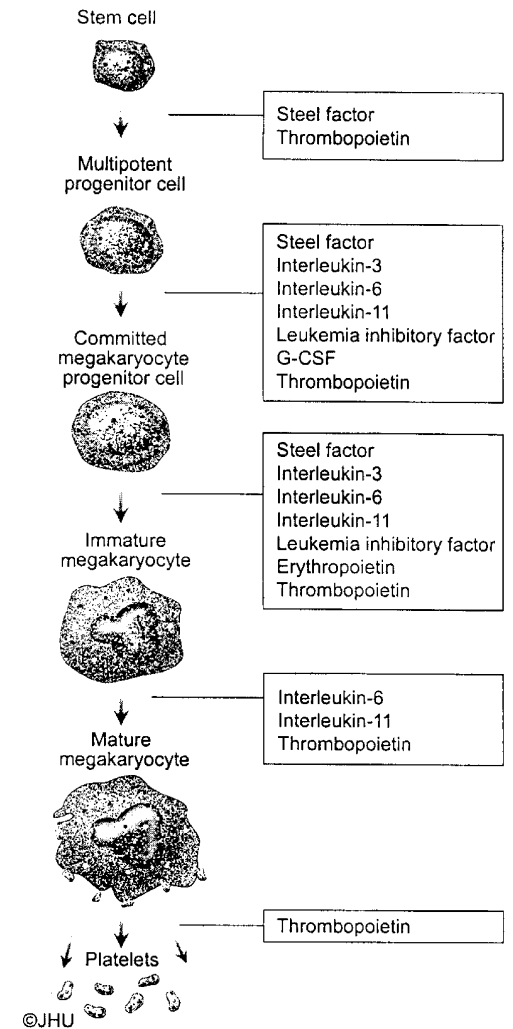
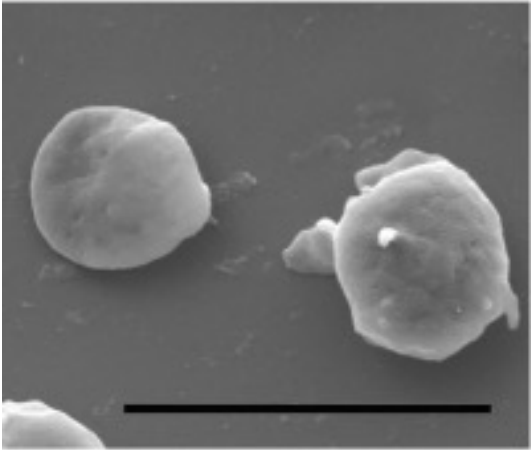
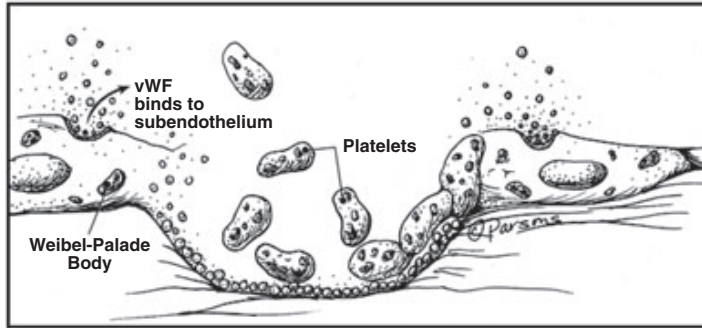


Figure 10. Overview of thrombopoiesis.

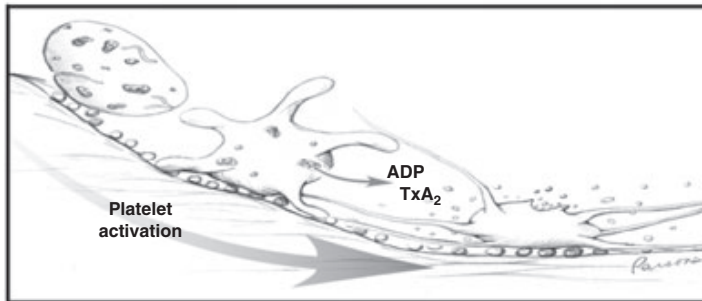
Le principali funzioni delle piastrine: adesione, secrezione e aggregazione

Adhesion



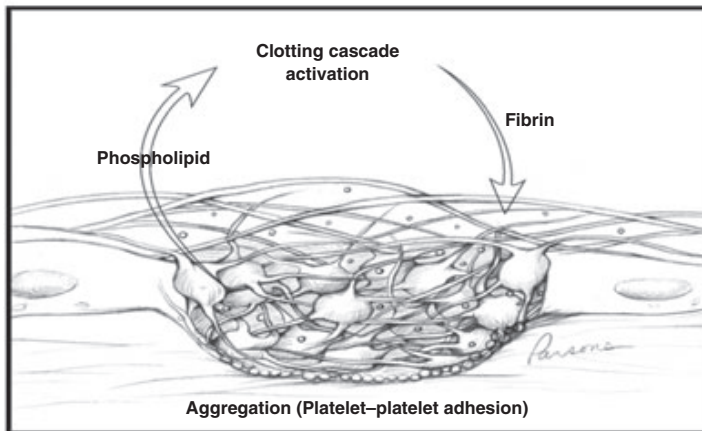
Le piastrine aderiscono alla regione subendoteliale dell'endotelio leso attraverso il fattore di Von Willebrand entro 1-3 secondi dopo il danno.

Secretion



In risposta a diverse molecole attivatrici quali la trombina, il collagene della zona sottoendoteliale e l'ADP le piastrine secernono il contenuto dei loro granuli e producono trombossano.

Aggregation and activation of clotting



Le piastrine si legano una all'altra attraverso l'interazione fra le molecole di superficie appartenenti alla famiglia delle integrine e il fibrinogeno. Inoltre la membrana plasmatica delle piastrine attivate permette il legame. In risposta a diverse molecole attivatrici quali la trombina, il collagene della zona sottoendoteliale e l'ADP le piastrine secernono il contenuto dei loro granuli e producono trombossano.

Adesione piastrinica

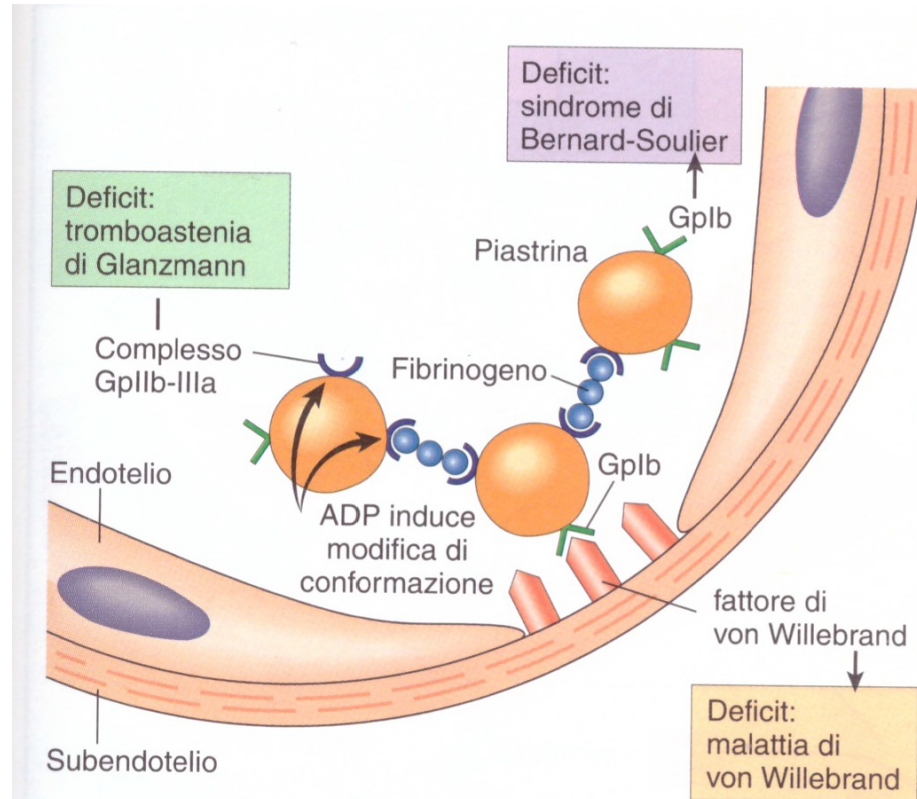


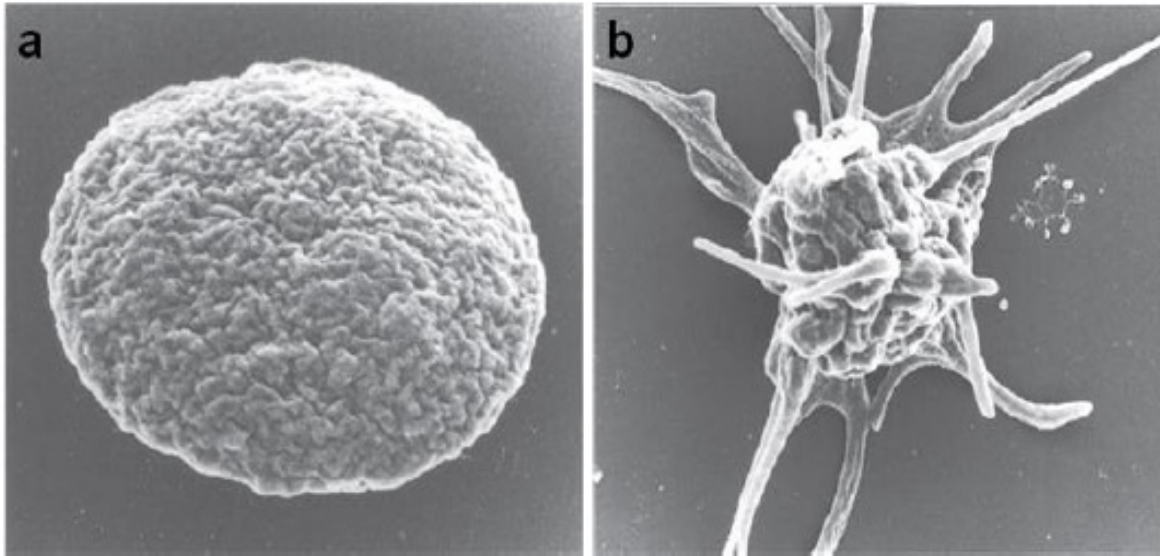
FIGURA 4-8 Adesione e aggregazione delle piastrine. Il fattore di von Willebrand agisce come un ponte di adesione tra il collagene subendoteliale e i complessi dei recettori GpIb piastrinici (il complesso funzionale è composto da GpIb in associazione ai fattori V e IX). L'aggregazione è dovuta ad accumuli di piastrine con ponti di fibrinogeno legati ai recettori GpIIb-IIIa piastrinici.

In seguito alla lesione dell'endotelio le piastrine entrano in contatto con la matrice extracellulare subendoteliale che comprende fra i suoi costituenti il fattore di von Willebrand (vWF) che è una grande proteina sintetizzata dalle cellule endoteliali.

Il vWF si lega alla matrice extracellulare attraverso il collagene e si lega alla superficie delle piastrine attraverso la proteina GpIb agendo da ponte fra l'ECM e le piastrine.

Malattia di von Willebrand è una **malattia emorragica ereditaria** caratterizzata da un rallentamento della coagulazione del sangue che può provocare emorragie prolungate.

Attivazione piastrinica

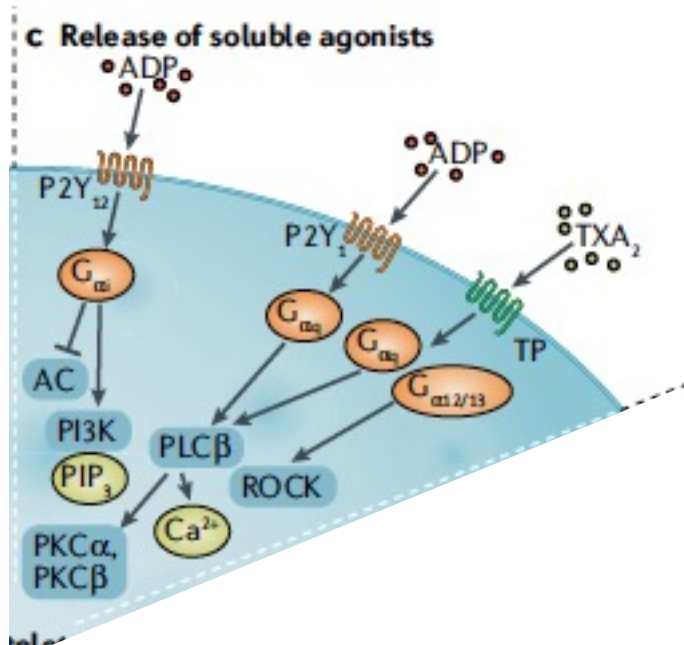


L'adesione delle piastrine alla ECM induce la loro attivazione che si associa ad un cambiamento morfologico e al rilascio dei granuli α e δ .

Le modificazioni morfologiche includono il passaggio dalla forma discoidale a quella con estroflessioni della membrana citoplasmatica definita a «riccio di mare». Questa facilita la successiva aggregazione piastrinica e aumenta la superficie di contatto con i fattori della coagulazione.

Nei granuli α sono presenti proteine coinvolte nella coagulazione come il fibrinogeno e il fattore V.

I granuli δ contengono ADP, Ca^{++} , serotonina, istamina. Il rilascio del contenuto dei granuli da parte delle piastrine avviene in contemporanea alle modificazioni morfologiche. Il rilascio di ADP genera attivazione di altre piastrine. L'ADP agisce legandosi a due recettori accoppiati alle proteine G denominati $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$.



Aggregazione piastrinica

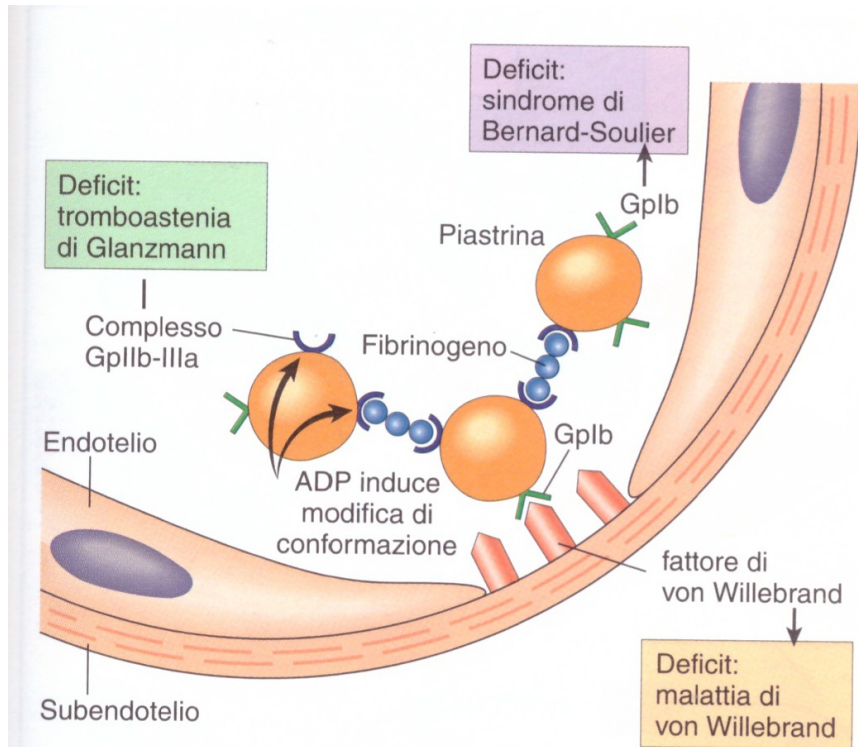
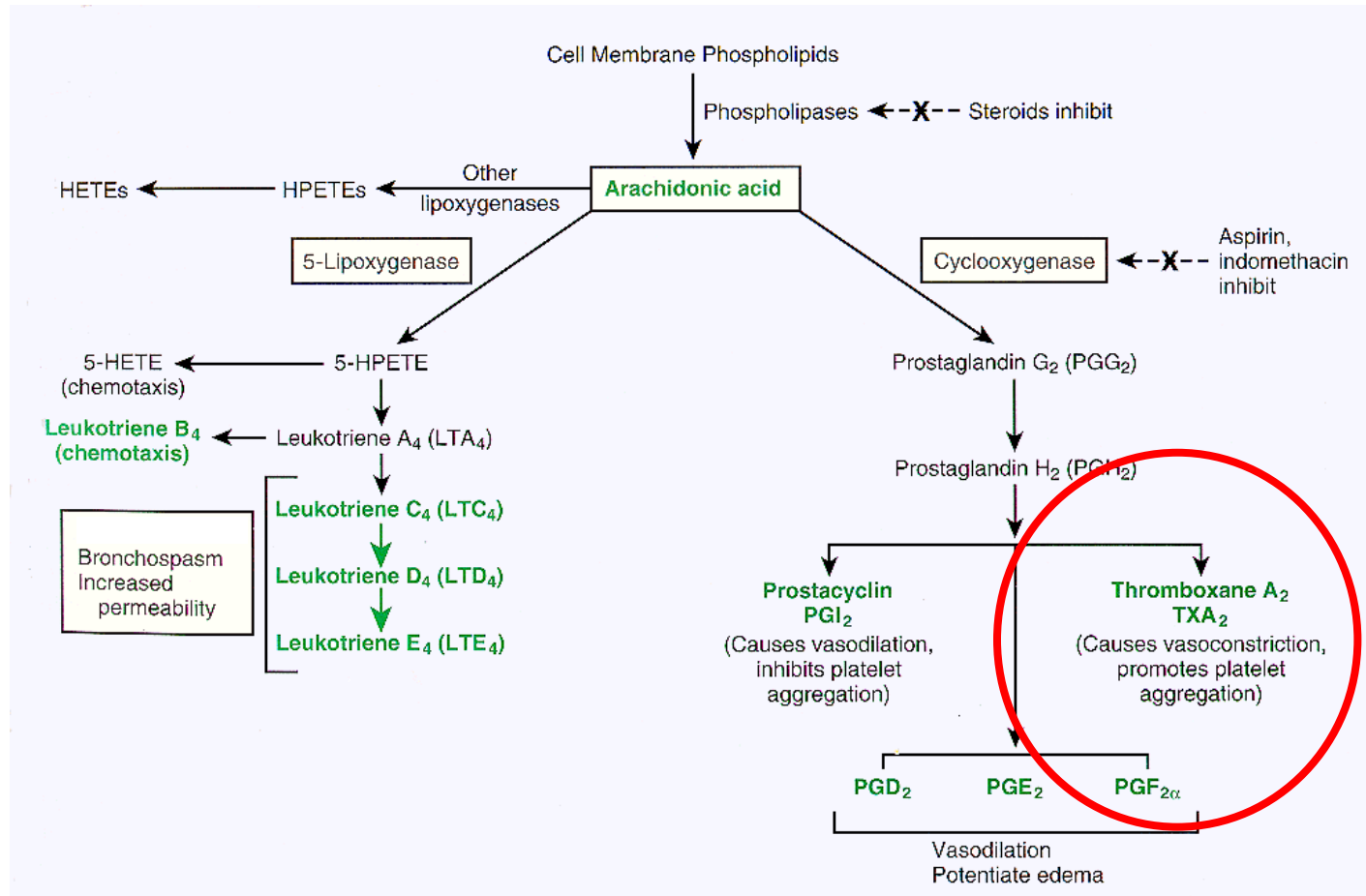


FIGURA 4-8 Adesione e aggregazione delle piastrine. Il fattore di von Willebrand agisce come un ponte di adesione tra il collagene subendoteliale e i complessi dei recettori GPIb piastrinici (il complesso funzionale è composto da GPIb in associazione ai fattori V e IX). L'aggregazione è dovuta ad accumuli di piastrine con ponti di fibrinogeno legati ai recettori GPIIb-IIIa piastrinici.

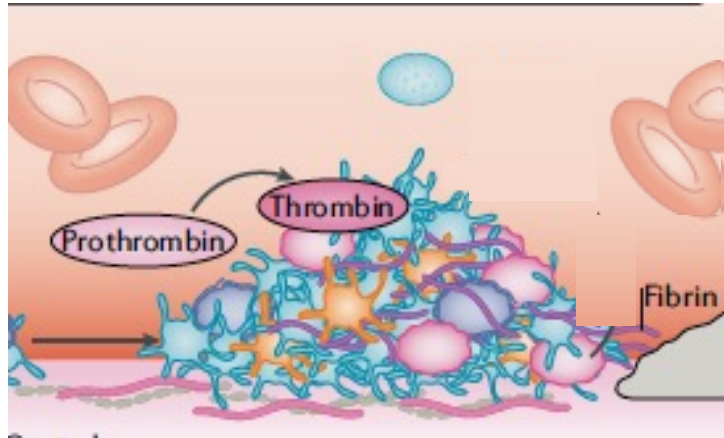
L'attivazione delle piastrine induce un aumento della affinità dell'integrina α IIb/ β 3 denominata anche GPIIb-IIIa. GPIIb-IIIa lega il fibrinogeno che agisce da ponte fra le piastrine mediando così l'aggregazione. Le piastrine attivate producono trombassano A_2 che favorisce il richiamo e l'aggregazione di altre piastrine. Questo determina la formazione del tappo piastrinico primario.

Il trombossano A2 è un metabolita dell'acido arachidonico



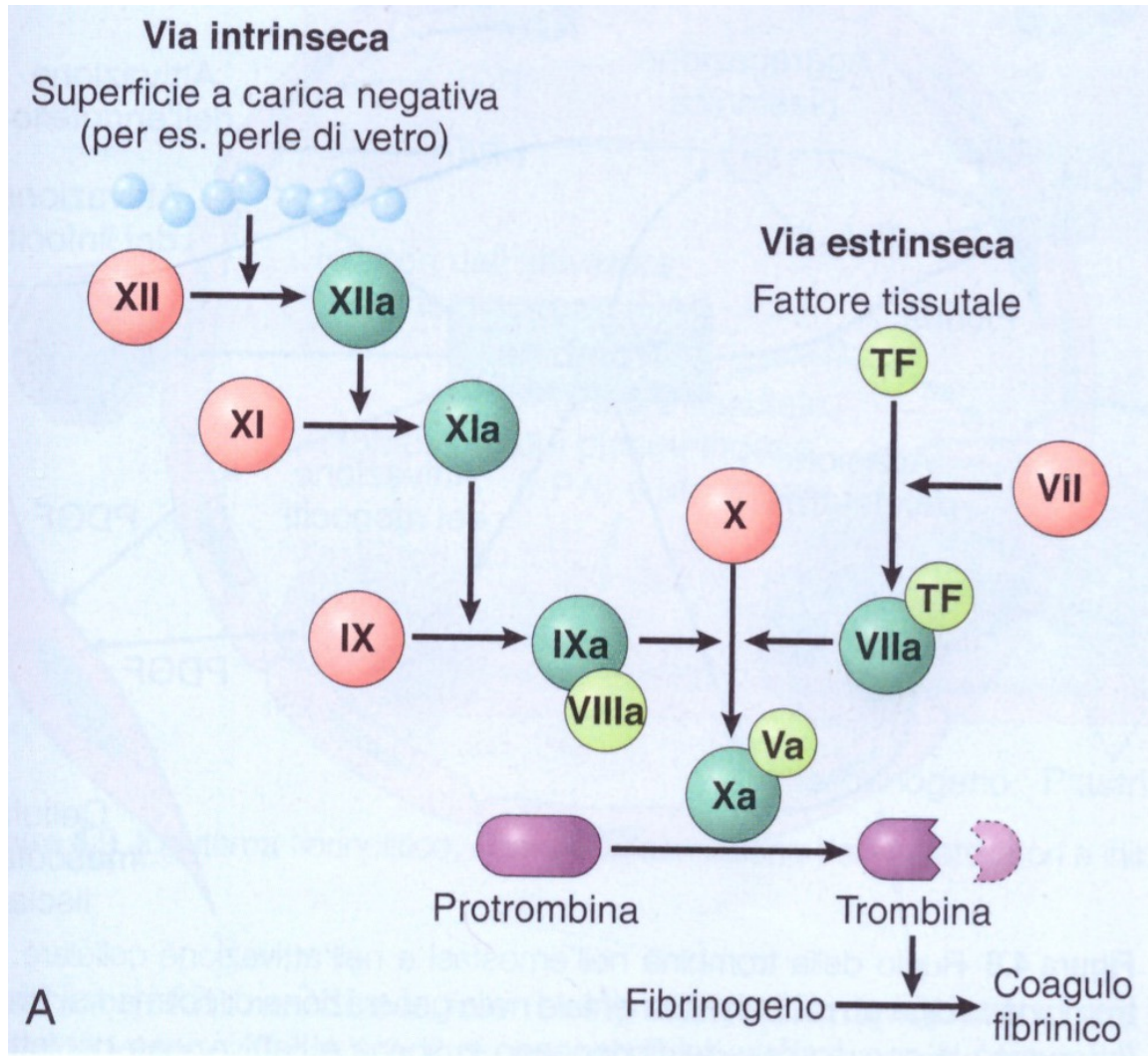
Il trombossano viene sintetizzato a partire dall'acido arachidonico attraverso la via della ciclossigenasi ad opera della trombossano sintetasi. L'aspirina inibendo la ciclossigenasi inibisce l'aggregazione piastrinica.

Tappo emostatico secondario



Il tappo piastrinico primario viene successivamente stabilizzato dalla fibrina. La fibrina viene generata dalla attivazione della cascata di coagulazione. Le piastrine forniscono la superficie per l'assemblaggio e l'attivazione dei fattori della coagulazione e quindi la generazione di trombina. La trombina converte il fibrinogeno in monomeri di fibrina, e i monomeri di fibrina polimerizzano in polimeri di fibrina che legano le piastrine aggregate in coaguli emostatici di piastrine e fibrina. In questo modo vengono cementate le piastrine nella sede del danno e viene creato il **tappo emostatico secondario** definitivo.

La coagulazione



La cascata della coagulazione consiste in una serie successiva di reazioni enzimatiche con effetto di amplificazione.

In ogni fase del processo, un proenzima subisce una scissione proteolitica che lo rende un enzima attivo il quale a sua volta proteolizza il proenzima successivo.

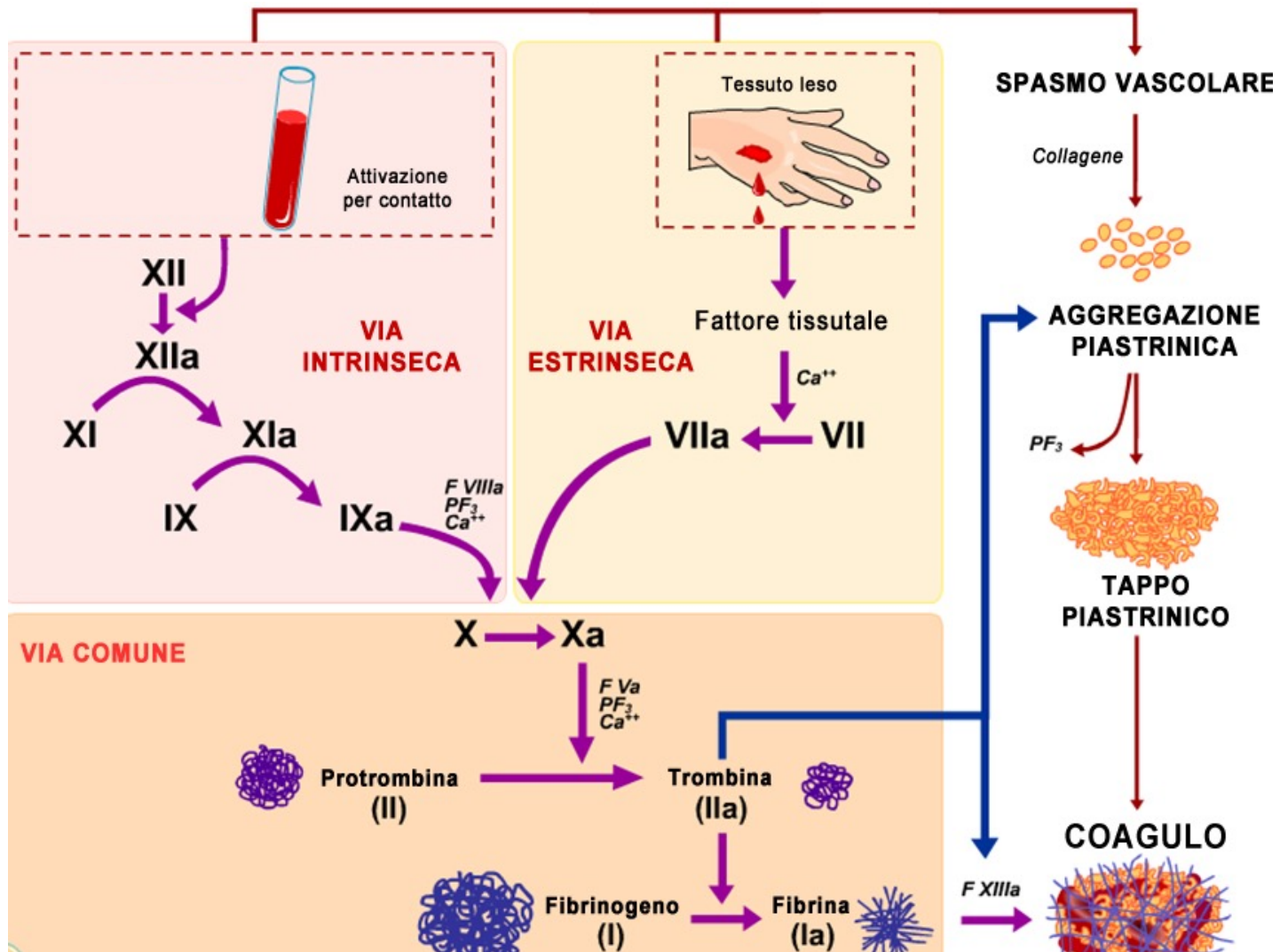
Il risultato finale è l'attivazione della trombina che proteolizza il fibrinogeno in **fibrina** che racchiude in un gel insolubile le piastrine e altre cellule circolanti nel tappo emostatico secondario.

La coagulazione del sangue può avvenire mediante la via **intrinseca** e la **via estrinseca**.

La via estrinseca è indotta da un danno vascolare ed è attivata dal fattore tissutale.

In vivo il fattore tissutale (TF) è il principale iniziatore della coagulazione.

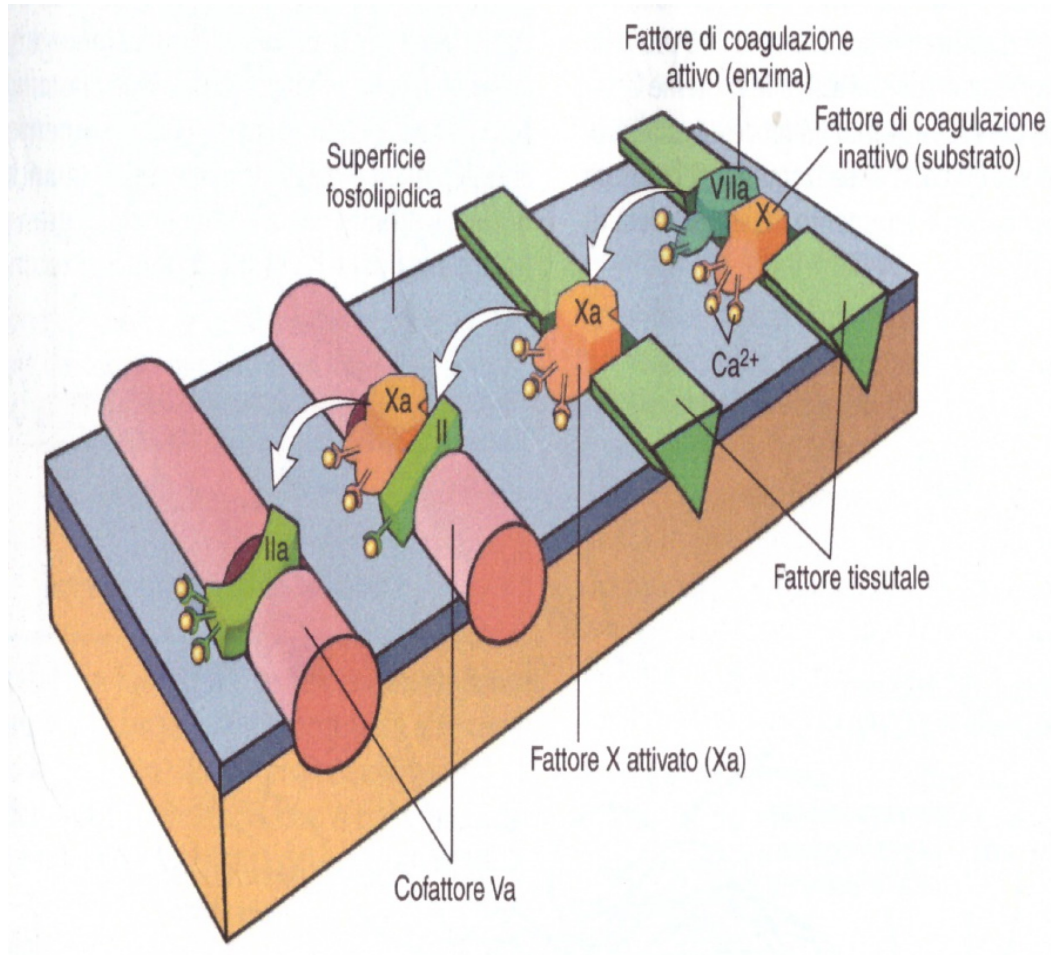
Via estrinseca della coagulazione



Nelle via estrinseca il danno tissutale libera il **fattore tissutale** che attiva il fattore VII che, una volta attivato, attiva il fattore X, quest'ultimo attivato, in presenza di calcio e fattore V attivato, consente la trasformazione del fattore II (noto anche come *protrombina*) in fattore II attivato (noto anche come *trombina*); è grazie al fattore II attivato che si verifica la trasformazione da fibrinogeno in fibrina.

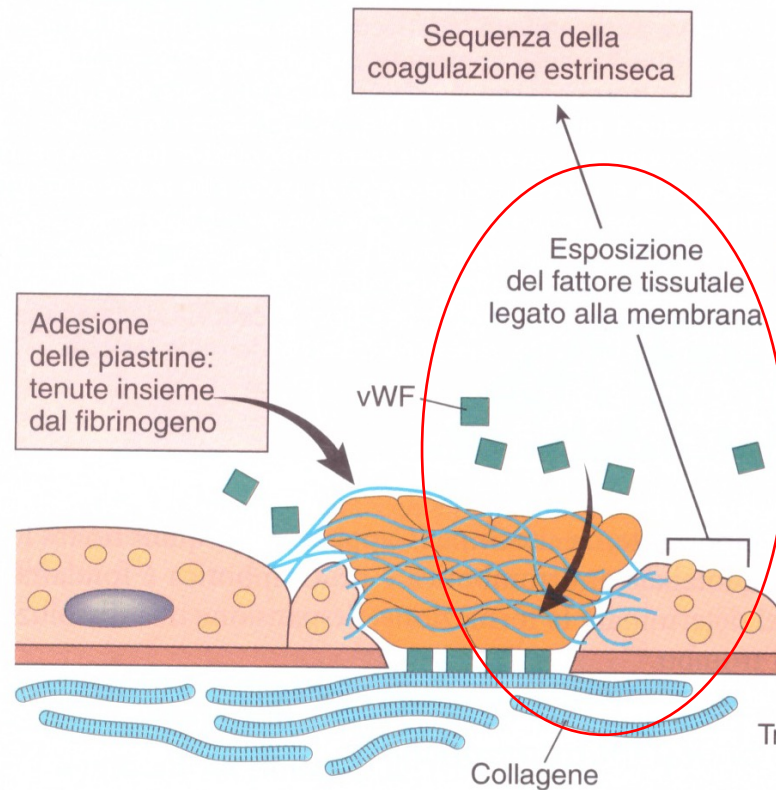
Il tempo di protrombina (PT) verifica l'attività delle proteine della via estrinseca (fattori VII, X, II, V e fibrinogeno) e viene eseguito aggiungendo il fattore tissutale e il calcio al plasma del paziente e misurando il tempo di formazione del coagulo di fibrina.

Reazioni enzimatiche della cascata di coagulazione



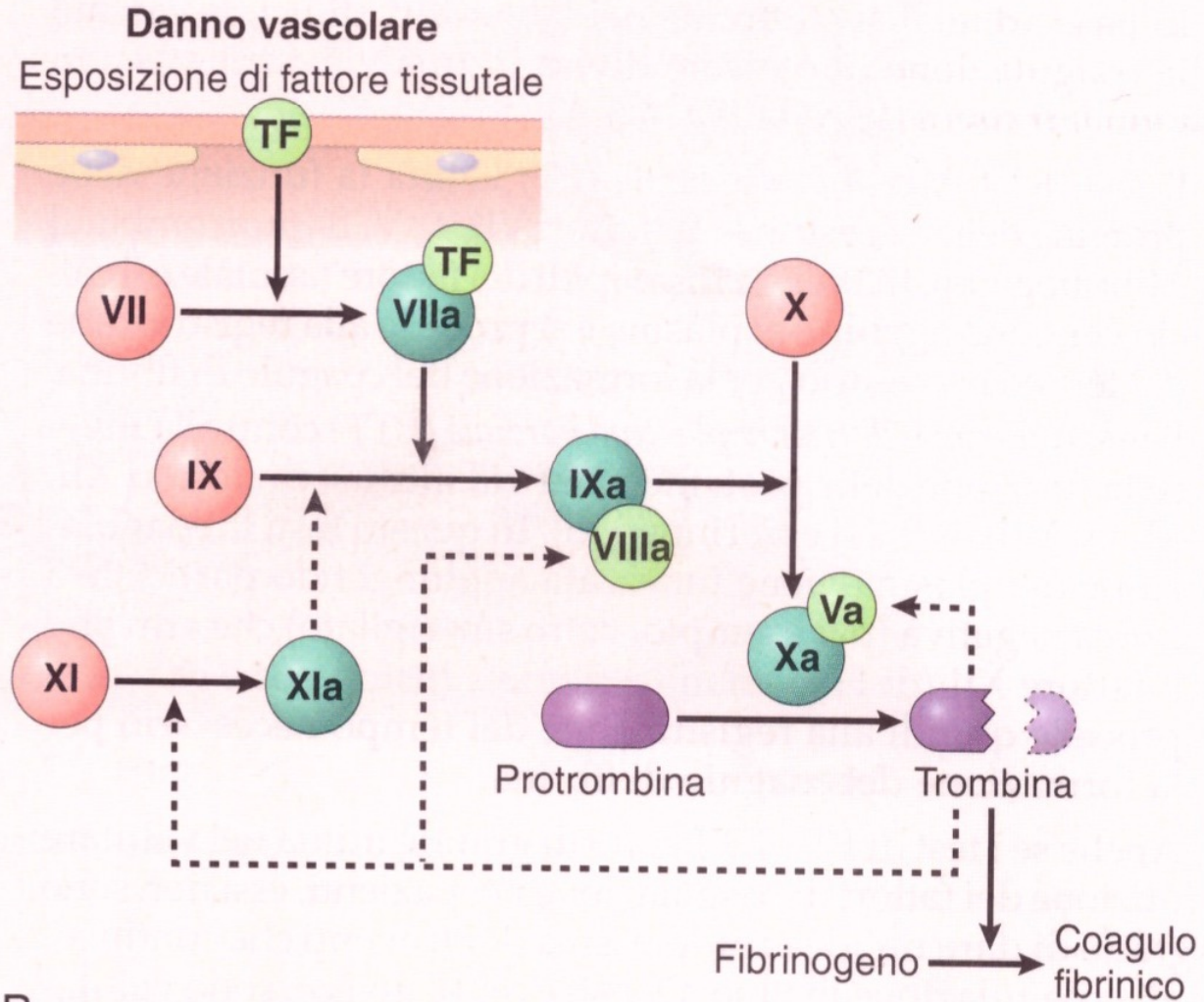
Ogni reazione della cascata di coagulazione dipende dall'assemblaggio di un complesso composto dall'enzima (fattore della coagulazione attivato), il substrato (proenzima inattivo di un fattore della coagulazione) e un cofattore. Questi componenti sono assemblati su una superficie fosfolipidica fornita dalle piastrine attivate. Queste reazioni necessitano di Ca^{++} .

La via estrinseca della coagulazione



Il fattore tissutale è una proteina integrale di membrana, espressa dai fibroblasti delle matrici sottoendoteliali. Può essere anche rilasciato in seguito alla frammentazione delle membrane dei fibroblasti. Le cellule endoteliali non espongono normalmente il TF sul lato luminale dei vasi, bensì lo contengono come proteina integrale sulla membrana di vescicole intracellulari che vengono normalmente rilasciate sul lato abluminale dell'endotelio. In seguito a lesione dell'endotelio la polarità secretiva di tali vescicole si inverte ed il TF viene esposto sulla superficie luminale dell'endotelio

COAGULAZIONE IN VIVO



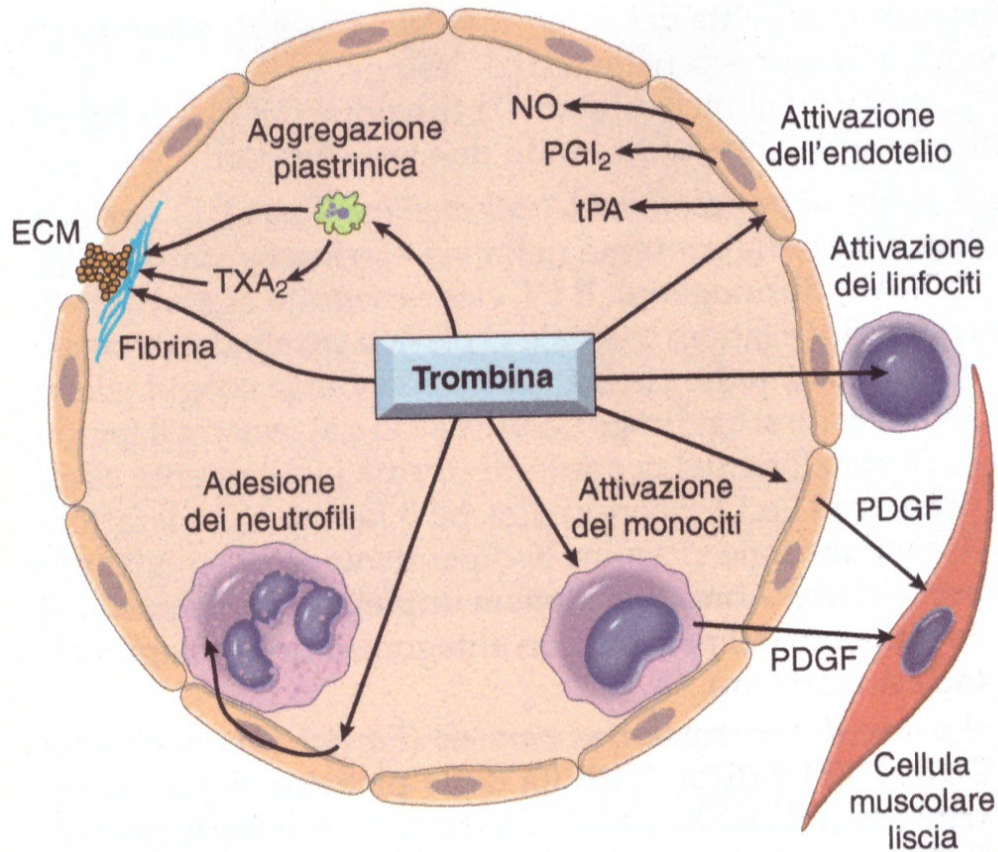
In base agli effetti clinici dei difetti dei fattori della coagulazione si pensa che *in vivo*

- il complesso TF-VIIa sia il principale attivatore del fattore IX
- Il complesso fattore IXa-VIIIa sia l'attivatore del fattore X

In vivo, la via estrinseca si avvia quando una lesione della parete vascolare porta il sangue direttamente a contatto con il fattore tissutale localizzato sulle membrane cellulari dentro e intorno alla parete del vaso. Questo contatto con il fattore tissutale genera il complesso fattore VIIa/fattore tissutale che attiva il fattore X (e possibilmente il fattore IX). Il fattore IXa, combinato con il suo cofattore, il fattore VIIIa, sulle superfici fosfolipidiche delle membrane genera anche il fattore Xa. L'attivazione del fattore X da parte del complesso fattore IXa/VIIIa è necessaria per l'emostasi normale. La trombina amplifica la cascata della coagulazione attraverso l'attivazione dei fattori V, VIII e XI.

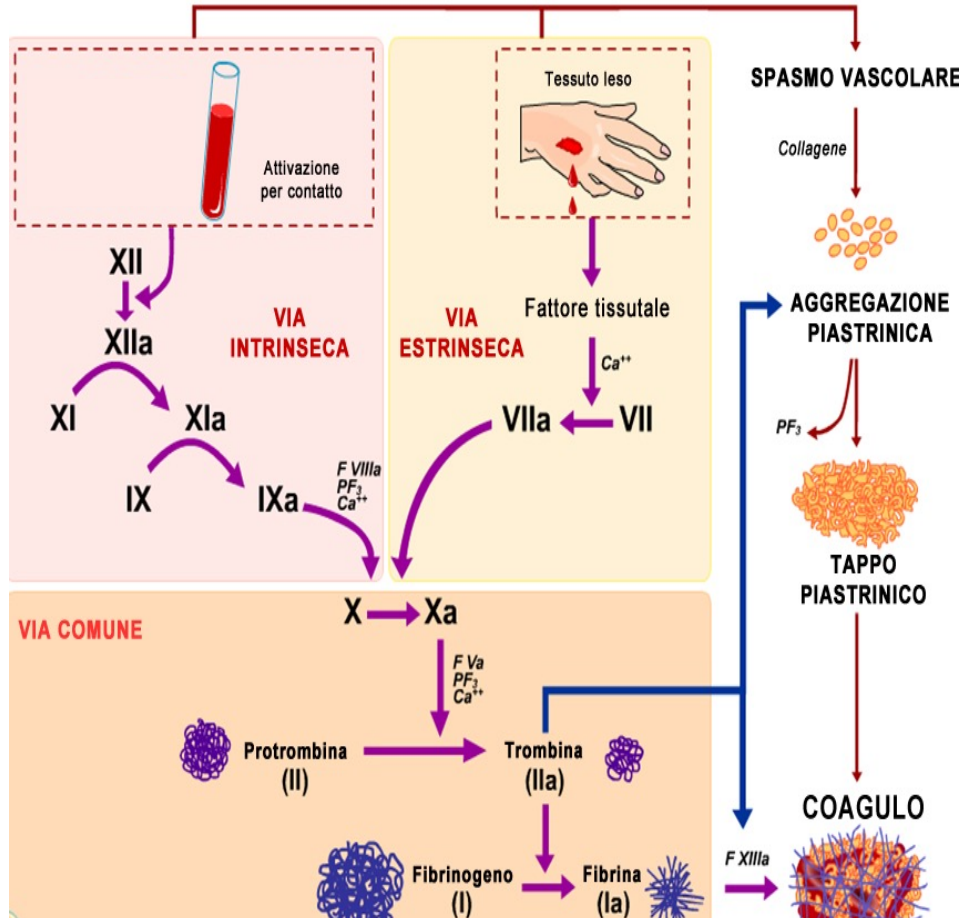
Funzioni della trombina

La trombina è un fattore fondamentale della coagulazione perché le sue attività enzimatiche mediano:



- La conversione del fibrinogeno in monomeri di fibrina che polimerizzano in fibrina insolubile.
- L'attivazione dei fattori V, VIII.
- L'attivazione del fattore XIII che stabilizza il tappo emostatico secondario attraverso la formazione di legami covalenti fra i monomeri di fibrina
- stimola le piastrine a produrre TXA₂ che induce l'aggregazione piastrinica
- Effetto anti-coagulante sull'endotelio sano

Via intrinseca della coagulazione



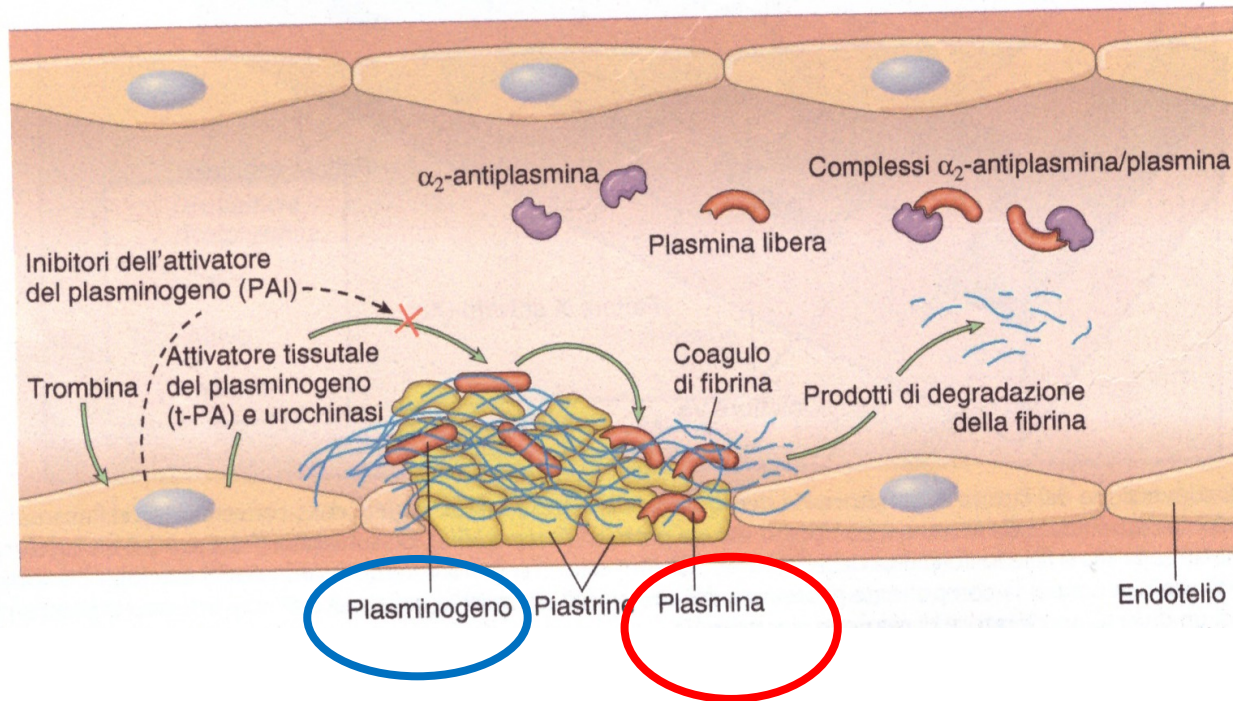
La via intrinseca viene avviata dalla attivazione del fattore di Hageman (fattore XII) in seguito ad esposizione a superfici cariche negativamente. Il fattore XII attivato agisce enzimaticamente e attiva il fattore XI. Questa reazione richiede anche *chinogeno ad alto peso molecolare* (HMW), e viene accelerata dalla *precallicreina*.

Il fattore XI attivato agisce successivamente con meccanismo enzimatico sul fattore IX, che viene così attivato. Questa reazione richiede ioni calcio.

Sempre in presenza di ioni calcio, il fattore IX attivato, agendo di concerto con il fattore VIII, con i fosfolipidi piastrinici e con il fattore III liberato dalle piastrine traumatizzate, attiva il fattore X. In caso di scarsa disponibilità di fattore VIII o di piastrine, questo stadio viene meno. Il fattore VIII è quello che manca nei soggetti affetti da emofilia classica e viene perciò designato come *fattore antiemofilico*.

Il tempo di **tromboplastina parziale** valuta l'attività delle proteine della via estrinseca (fattori XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogeno). Questo saggio viene eseguito aggiungendo al plasma del paziente un attivatore a carica negativa come il vetro.

Fibrinolisi



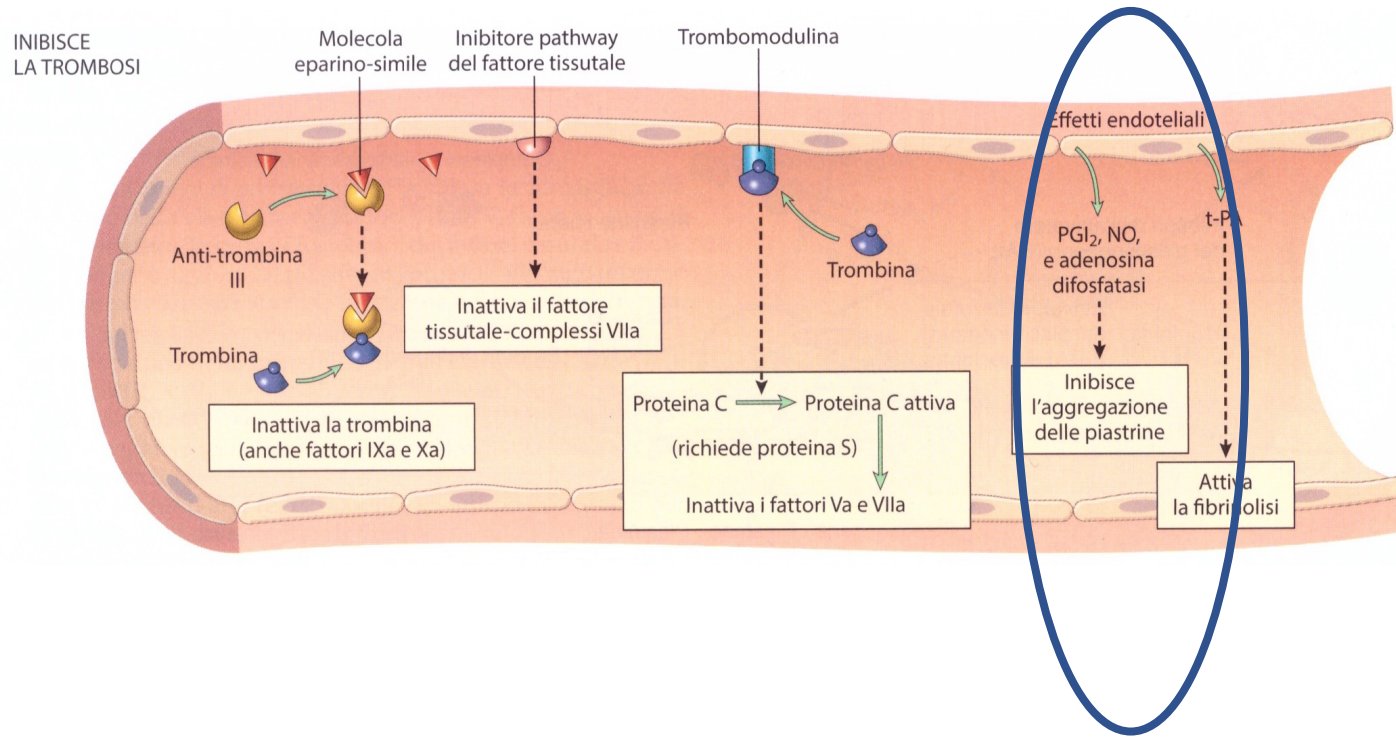
L'attivazione della cascata della coagulazione attiva una cascata fibrinolitica che limita le dimensioni del coagulo e contribuisce alla sua dissoluzione.

La fibrinolisi è mediata dalla **plasmina** che degrada la fibrina e i prodotti di scissione denominati fibrin split products (FSP) hanno debole attività anticoagulante.

La plasmina è generata dalla proteolisi del plasminogeno da parte degli attivatori del plasminogeno (t-PA).

Attivatore tissutale del plasminogeno e attivatore del plasminogeno tipo urochinasi sono sintetizzati dalle cellule endoteliali.

Proprietà anti-trombotiche dell'endotelio

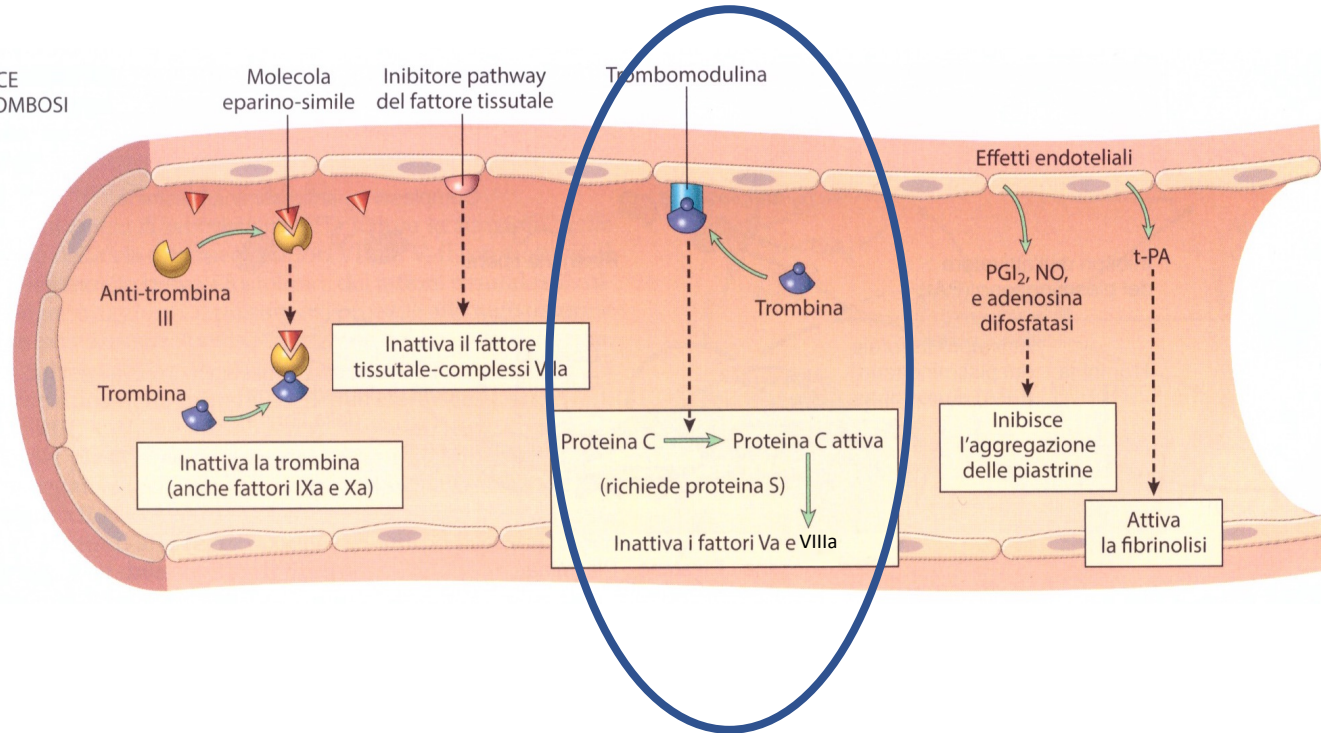


Le proprietà anti-trombotiche dell'endotelio possono essere suddivise in i) attività dirette alle piastrine, ii) ai fattori della coagulazione e iii) alla fibrinolisi.

Le attività dirette verso le piastrine includono la produzione di fattori che ne inibiscono l'attivazione quali l'NO, la prostaciclina (PGI₂), l'adenosina difosfatasi.

Proprietà antitrombotiche dell'endotelio

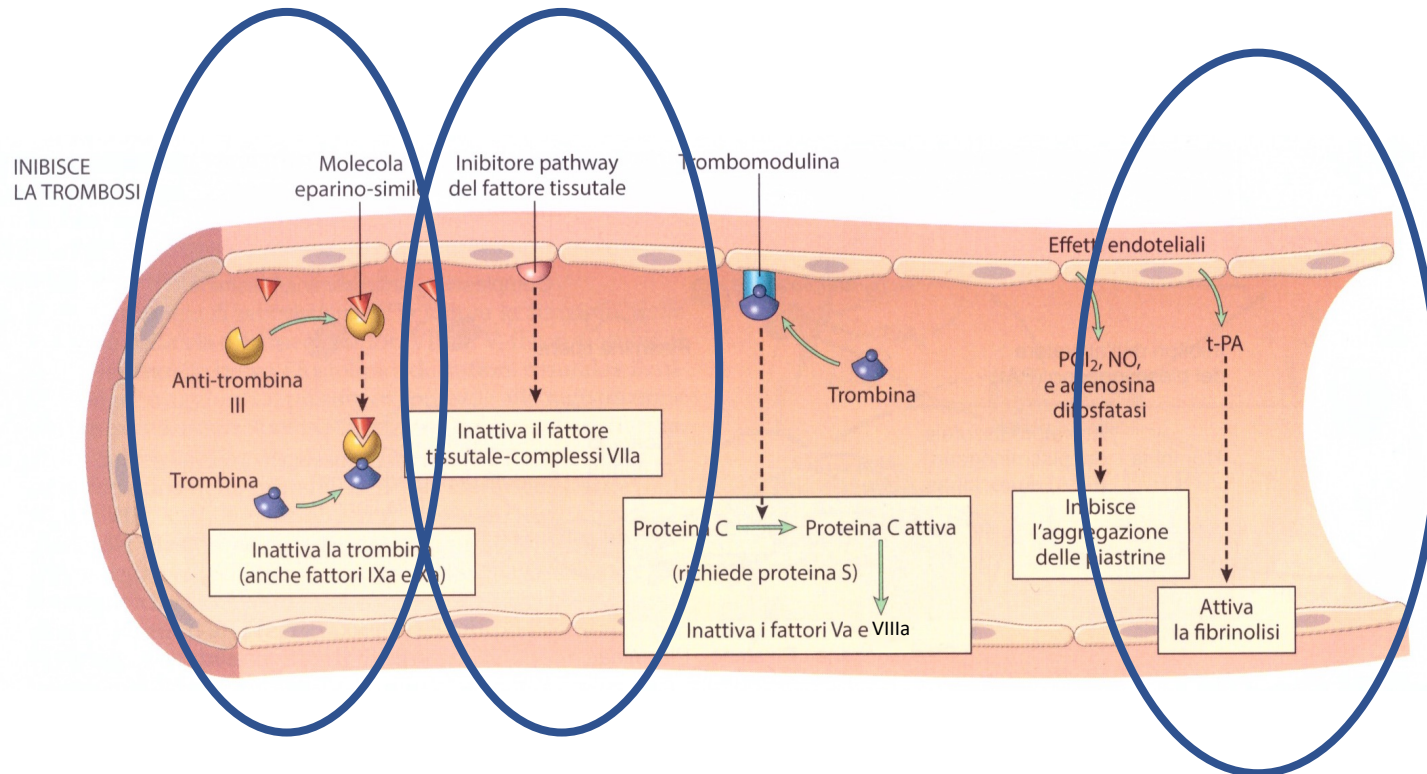
INIBISCE
LA TROMBOSI



Le proprietà anti-trombotiche dell'endotelio possono essere suddivise in i) attività dirette alle piastrine, ii) ai fattori della coagulazione e iii) alla fibrinolisi.

Le attività dirette verso i fattori della coagulazione includono la produzione da parte dell'endotelio della trombomodulina che lega la trombina bloccandone la capacità di attivare i fattori della coagulazione e favorendo l'attivazione della proteina C che associata alla proteina S inibisce i fattori della coagulazione Va e VIIIa.

Proprietà antitrombotiche dell'endotelio

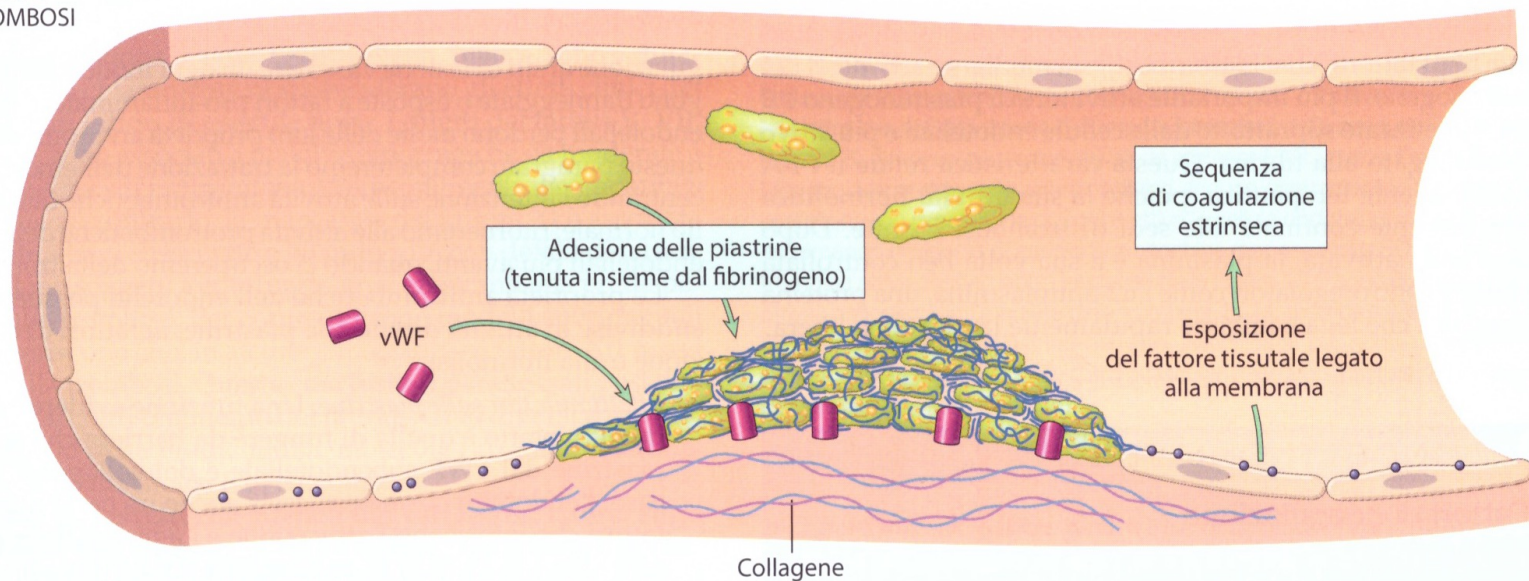


Le attività dirette verso i fattori della coagulazione includono:

- le molecole eparino simili sulla superficie dell'endotelio che legano e attivano l'antitrombina che inibisce la trombina e i fattori IXa e Xa.
- l'inibitore della via del fattore tissutale.
- le cellule endoteliali sintetizzano l'attivatore del plasminogeno t-PA che promuove la degradazione della fibrina.

Proprietà pro-coagulanti dell'endotelio danneggiato

FAVORISCE
LA TROMBOSI



L'endotelio intatto impedisce alle piastrine e ai fattori plasmatici della coagulazione di entrare in contatto con la matrice extracellulare (ECM) sottoendoteliale che è altamente trombogenica

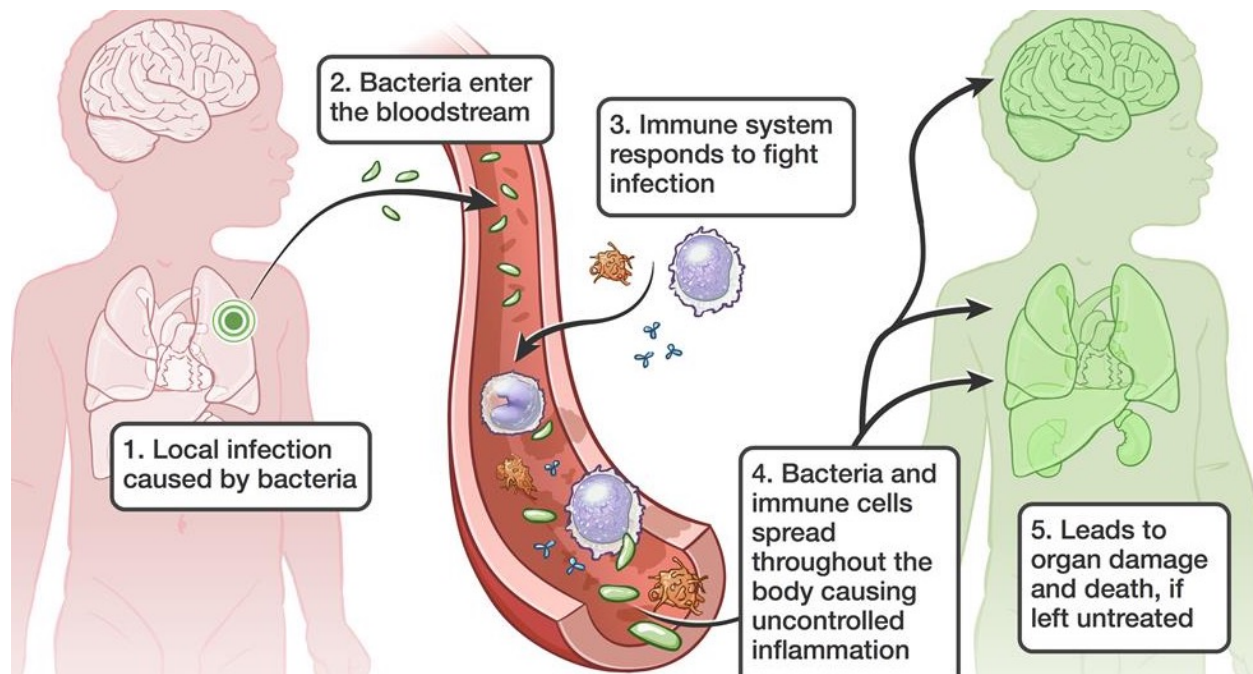
Lo shock

Lo shock è una condizione di insufficienza circolatoria che compromette l'irrorazione dei tessuti e causa deficit di apporto di ossigeno alle cellule.

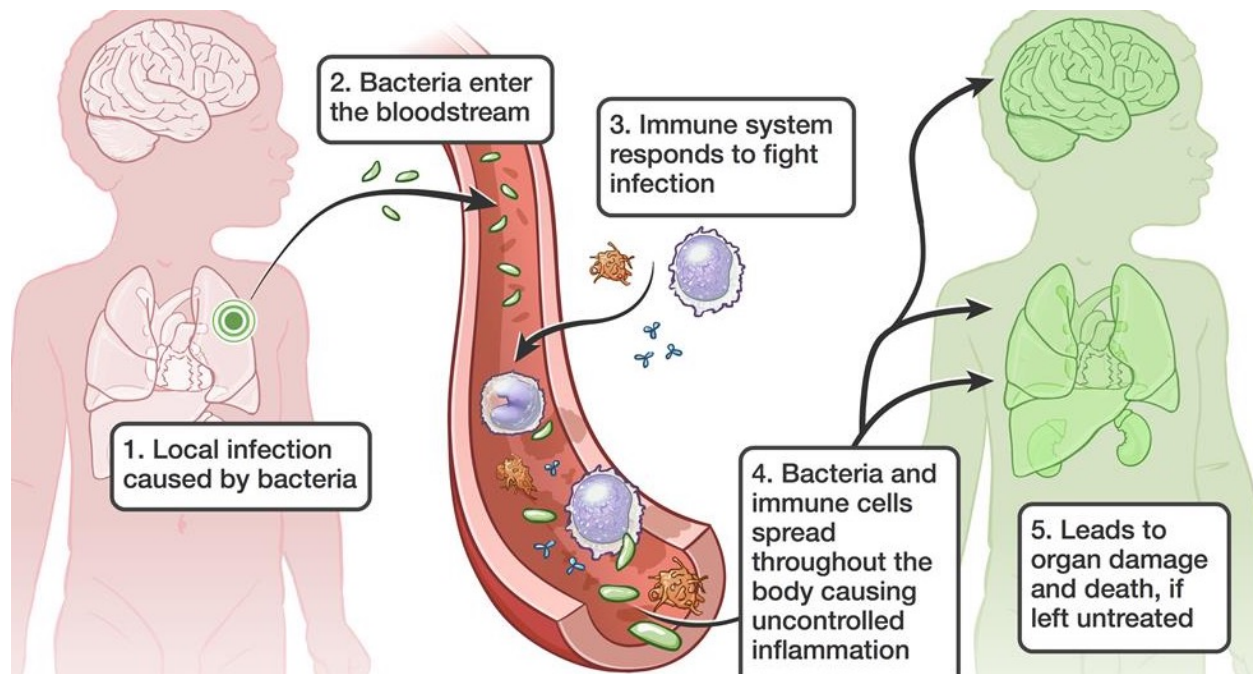
Le cause dello shock possono essere raggruppate in tre categorie.

- Shock cardiogenico: danno del muscolo cardiaco, embolia con ridotta gittata cardiaca o deflusso.
- Shock ipovolemico: perdita di volume di sangue (emorragie)
- Shock settico, sepsi e sindrome infiammatoria sistemica dovuto a una risposta infiammatoria sistemica. Lo shock settico e la sepsi sono causate da infezioni microbiche.

Patogenesi dello shock settico

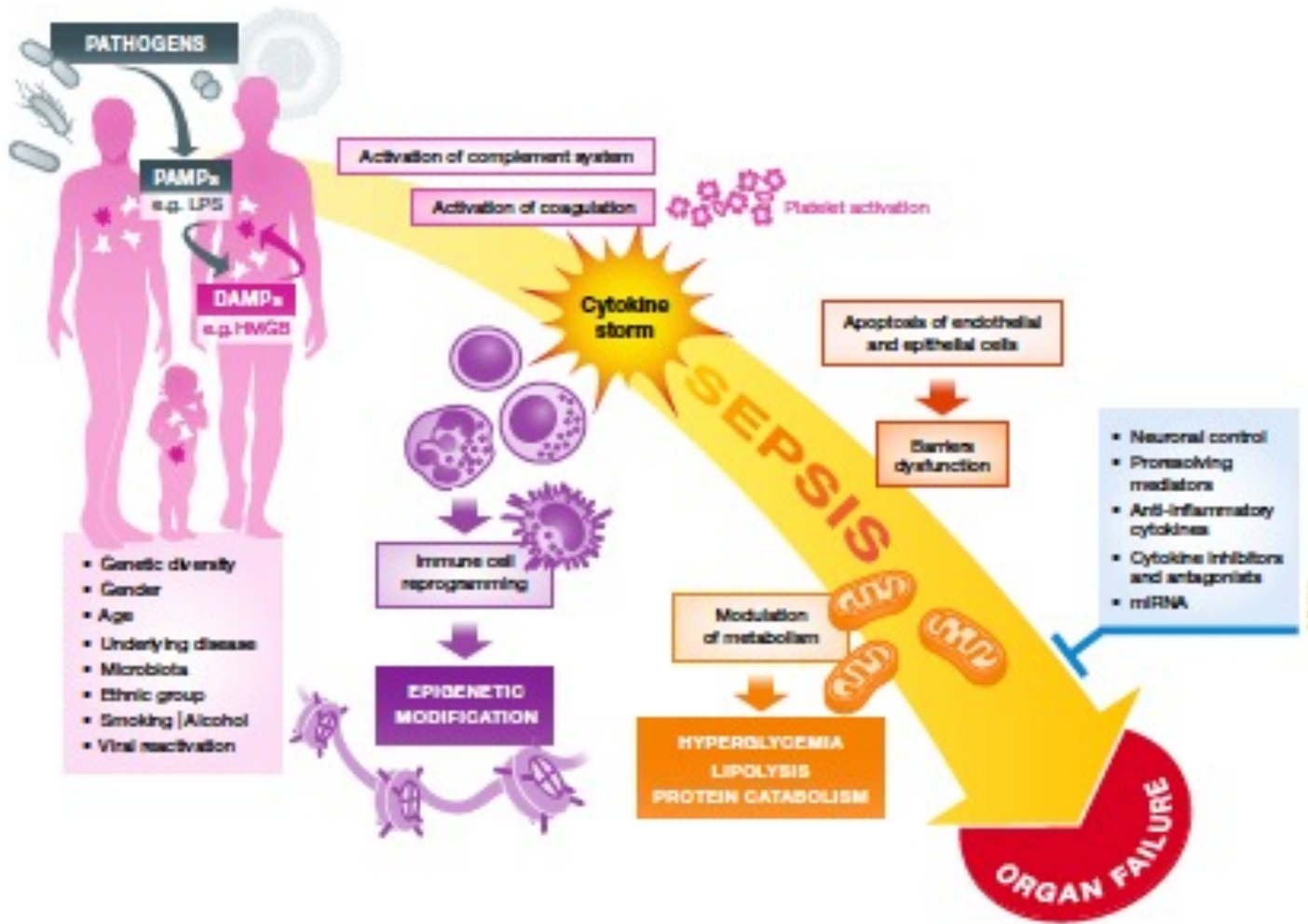


Lo shock settico rappresenta il 2% dei ricoveri ospedalieri negli USA. La sepsi è una rara complicazione di una infezione le cui conseguenze possono essere molto gravi e potenzialmente mortali. Consiste in una risposta infiammatoria eccessiva dell'organismo a un'infezione microbica. In seguito all'infezione microbica i macrofagi, i neutrofili, le cellule dendritiche e il complemento sono attivati dalle molecole microbiche innescando risposte infiammatorie fino a provocare insufficienza di organo. Lo shock settico rappresenta la causa di morte di circa il 20% dei soggetti che ne sono colpiti ed è la prima causa di morte nei reparti di terapia intensiva.



I batteri gram positivi sono la maggior causa di sepsi seguiti dalle infezioni da batteri gram negativi e da infezioni micotiche. Lo shock settico può essere causato da infezioni localizzate o sistemiche.

Meccanismi alla base dello shock settico

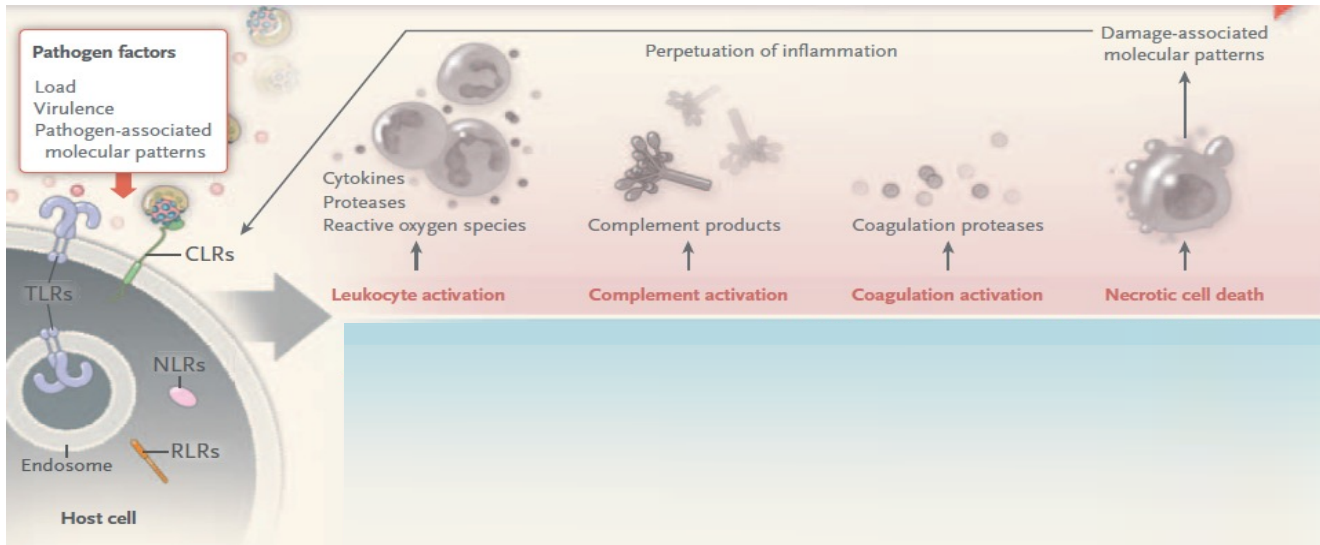


Nella sepsi la risposta dell'ospite è attivata dal riconoscimento di PAMP (pathogen associated molecular patterns) come l'LPS o l'acido lipoteicoico o DAMPs (damage associated molecular patterns) come le heat shock proteins, la HMGB1 (high mobility group box1) da parte dei Toll like receptor con conseguente:

- Produzione di mediatori dell'inflammazione
- Attivazione e lesione delle cellule endoteliali
- Anomalie metaboliche
- Immunosoppressione
- Disfunzione d'organo

Figure 2. Summary of the players and pathophysiological events occurring and influencing sepsis. Complex interaction between genetic and chronic health status determine the host response to pathogens. The magnitude and variety of humoral and cellular response may lead to organ dysfunction, which are a key denominator of sepsis in comparison with other forms of infection.

Attivazione delle cellule e del sistema del complemento



Nella sepsi nella sede di infezione le cellule del sistema immunitario quali i macrofagi, i monociti e neutrofili sono attivati dal riconoscimento dei TLR di PAMPs (pathogen associated molecular pattern) e DAMP (damage associated molecular pattern) che includono LPS, la proteina HMGB1 etc.

La stimolazione dei TLRs attiva il fattore trascrizionale NF- κ B responsabile della trascrizione dei geni codificanti per i mediatori pro-infiammatori quali l'IL-1 e il TNF- α . Sono inoltre prodotte le specie reattive dell'ossigeno e le prostaglandine.

Aumento della permeabilità e vasodilatazione nello shock settico

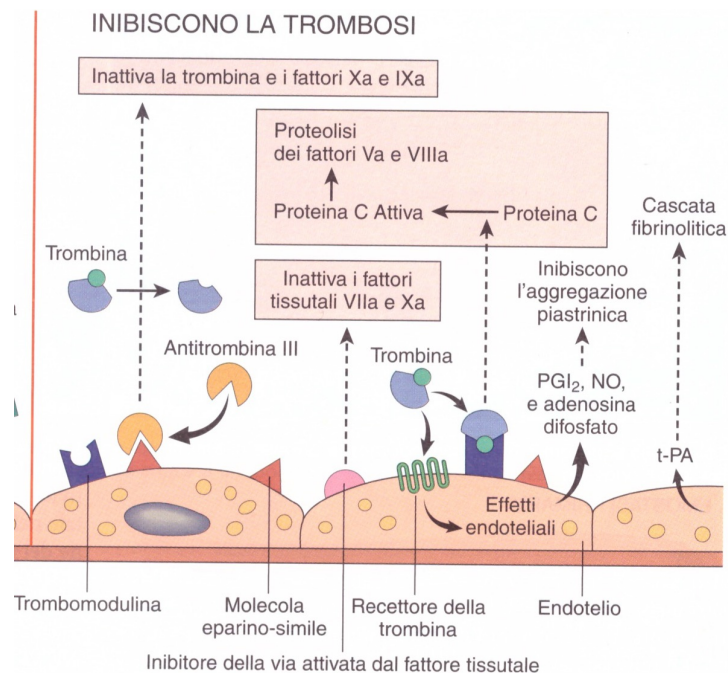
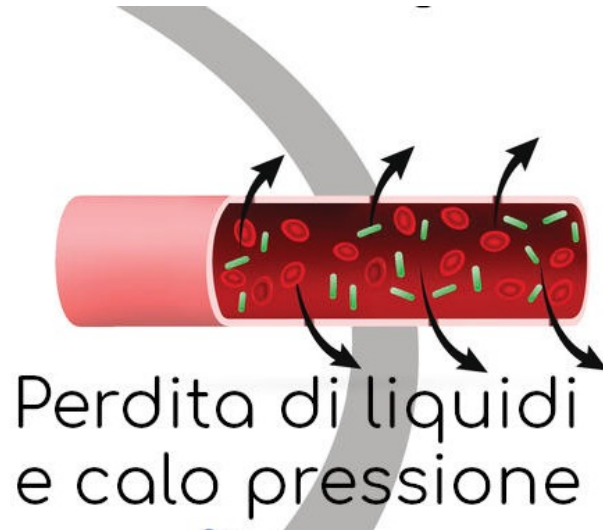


Le citochine infiammatorie causano un aumento della permeabilità vascolare e edema vascolare dovuto ad un indebolimento delle giunzioni fra cellule endoteliali.

La perdita di liquido determina l'accumulo di essudato nei tessuti.

L'endotelio attivato aumenta la produzione di NO (ossido nitrico) e insieme ad altri mediatori vasoattivi (PAF, C5a, C3a) che causano vasodilatazione attraverso il rilassamento della muscolatura liscia vasale determinano ipotensione.

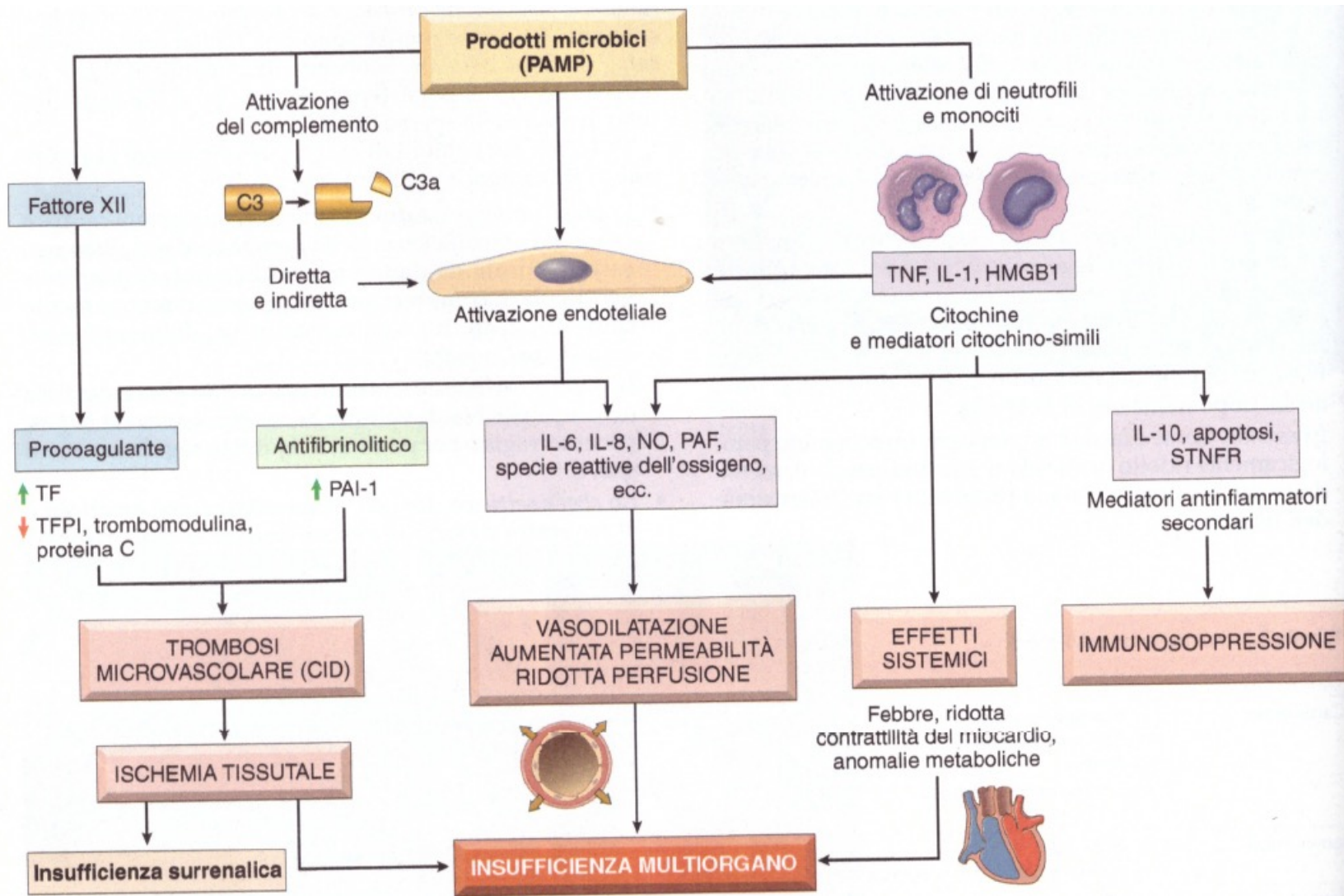
Induzione di uno stato pro-coagulante nello shock settico



La sepsi altera l'espressione di numerosi fattori della coagulazione. Questa può produrre la coagulazione intravascolare disseminata (CID).

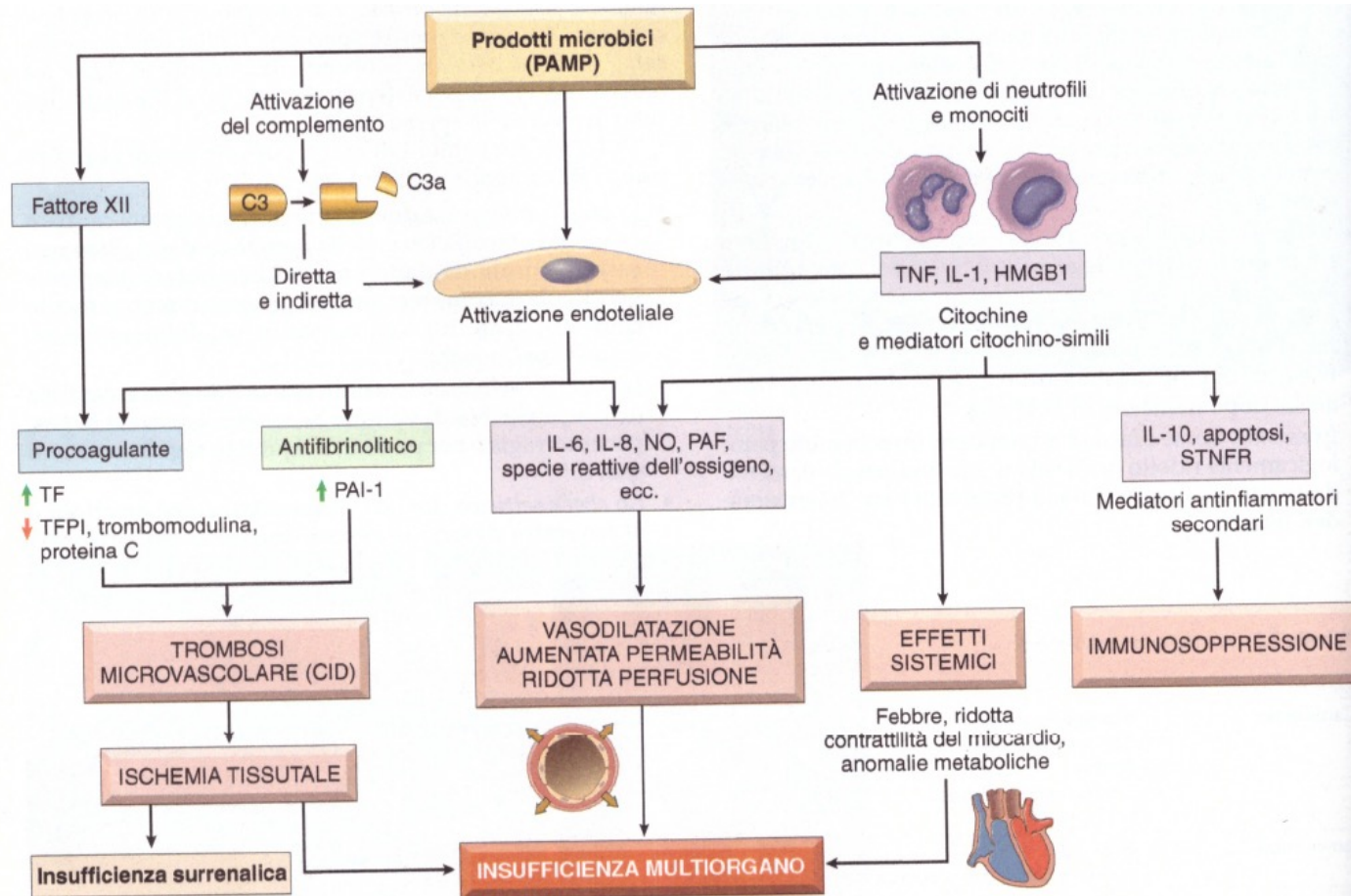
Le citochine pro-infiammatorie aumentano la produzione del fattore tissutale da parte dei monociti e diminuiscono la produzione di fattori anti-coagulanti come la trombomodulina e la proteina C e l'inibitore del fattore tissutale. L'insieme di questi effetti comporta l'attivazione sistemica della trombina causando coagulazione intravascolare con formazione di trombi e alterazione della perfusione dei tessuti.

Alterazioni metaboliche



I pazienti affetti da shock settico mostrano insulino resistenza e iperglicemia. Le citochine proinfiammatorie sopprimono il rilascio di insulina.

Disfunzione di organo



L'ipotensione sistemica, l'aumento della permeabilità vascolare, l'edema tissutale e la trombosi dei vasi riducono l'apporto di ossigeno e i nutrienti ai tessuti e contribuiscono alla disfunzione degli organi.

Livelli elevati di citochine proinfiammatorie possono compromettere la contrattilità cardiaca e nella circolazione polmonare l'aumento di permeabilità e il danno vascolare causano la sindrome da distress respiratorio acuto. Questi fattori causano danno in più organi quali reni, fegato, polmoni e cuore provocando la morte.

Trattamento della sepsi

Il trattamento della sepsi consiste nella somministrazione di antibiotici, la terapia insulinica, rianimazione con liquidi per preservare la pressione sanguigna e corticosteroidi.