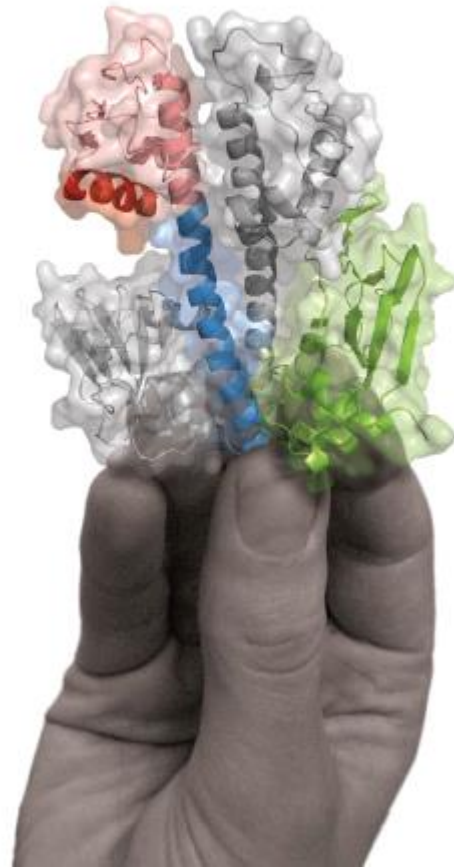




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione
delle
Scienze Biomediche**

Prof.ssa Cristina Cerboni

L'infiammazione

Anno Accademico 2023-2024

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

L'INFIAMMAZIONE o FLOGOSI

è un processo dinamico messo in atto da un tessuto per rispondere ad uno stimolo lesivo.

Ha la funzione di far arrivare cellule e molecole di difesa nella sede del danno.

A cosa serve il processo infiammatorio?

- ha finalità difensive, serve infatti a distruggere, diluire o confinare l'agente lesivo allo scopo di preservare l'integrità dell'organismo.
- a sua volta mette in moto degli eventi che permettono la riparazione dei tessuti danneggiati.

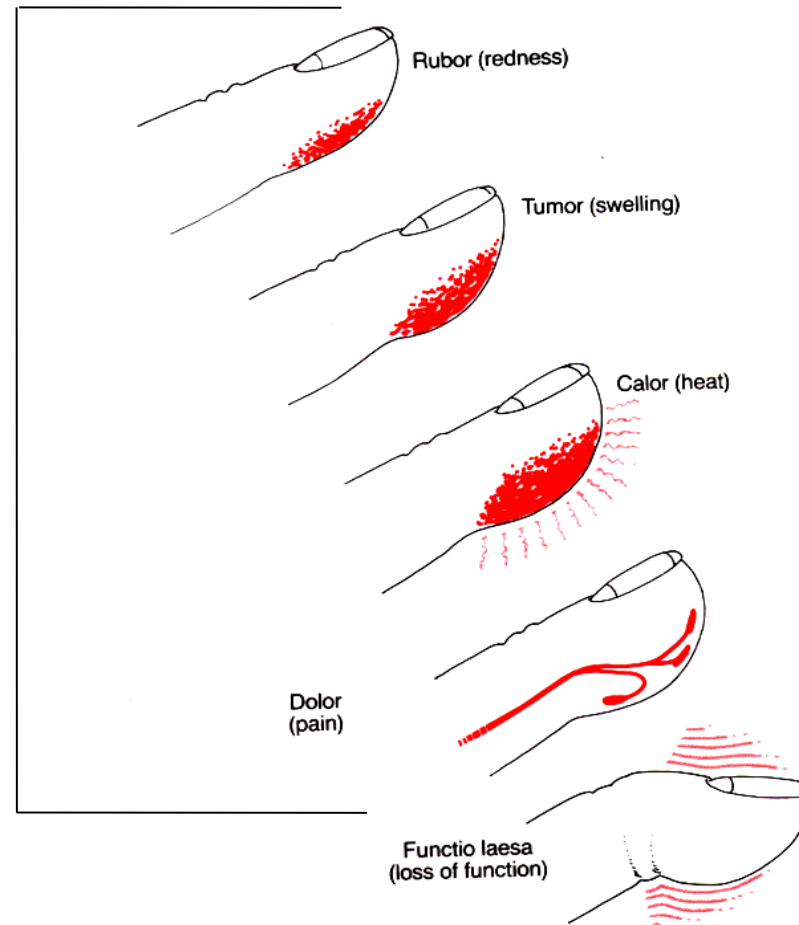
In assenza di un processo infiammatorio le infezioni si svilupperebbero in maniera incontrollata e le ferite non guarirebbero!



Il processo infiammatorio può essere causa di danno tissutale!
Es., reazioni di ipersensibilità, malattie croniche.

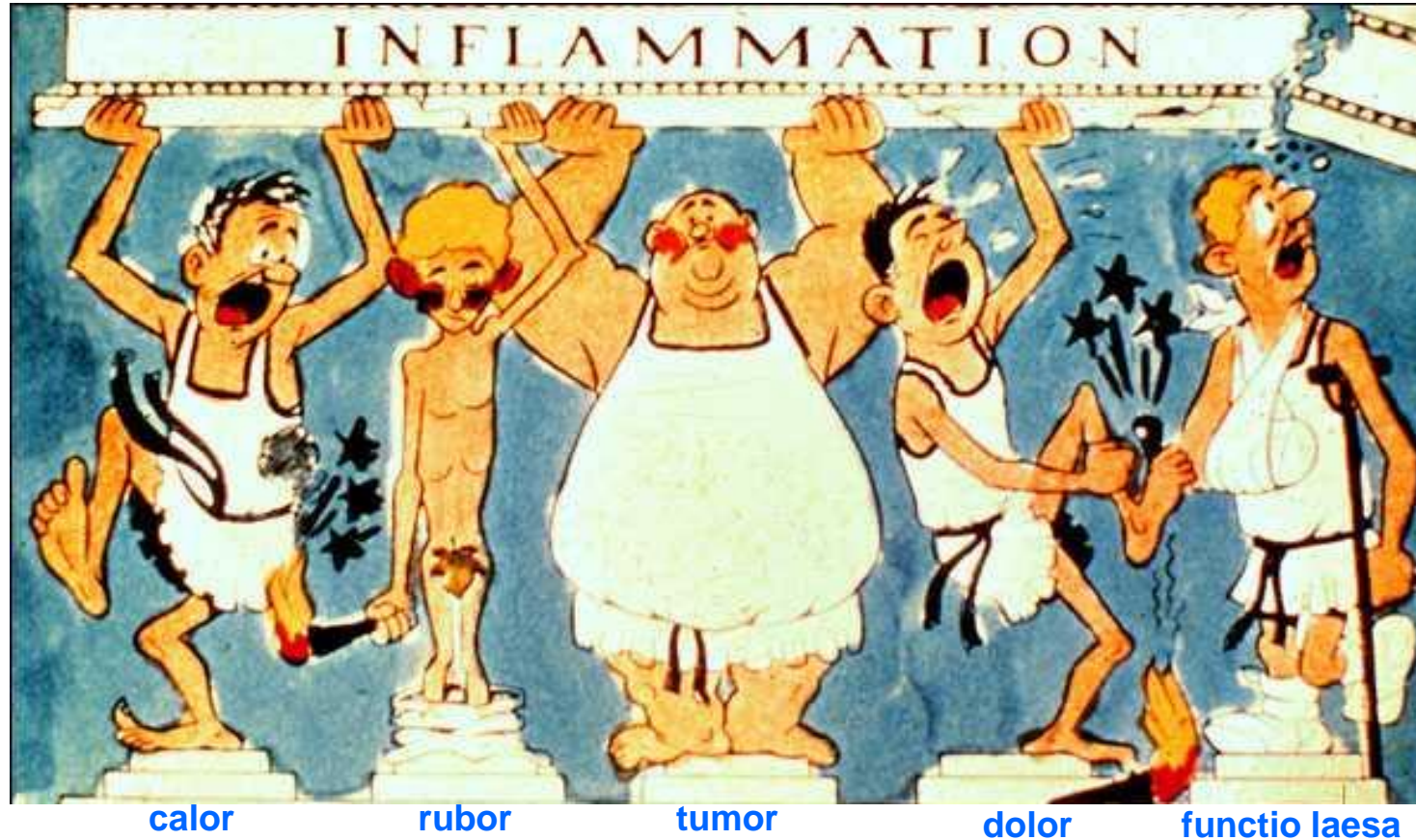
I CINQUE SEGNI CARDINALI DELL'INFIAMMAZIONE

Descritti da
CELSUS
(100 D.C.)



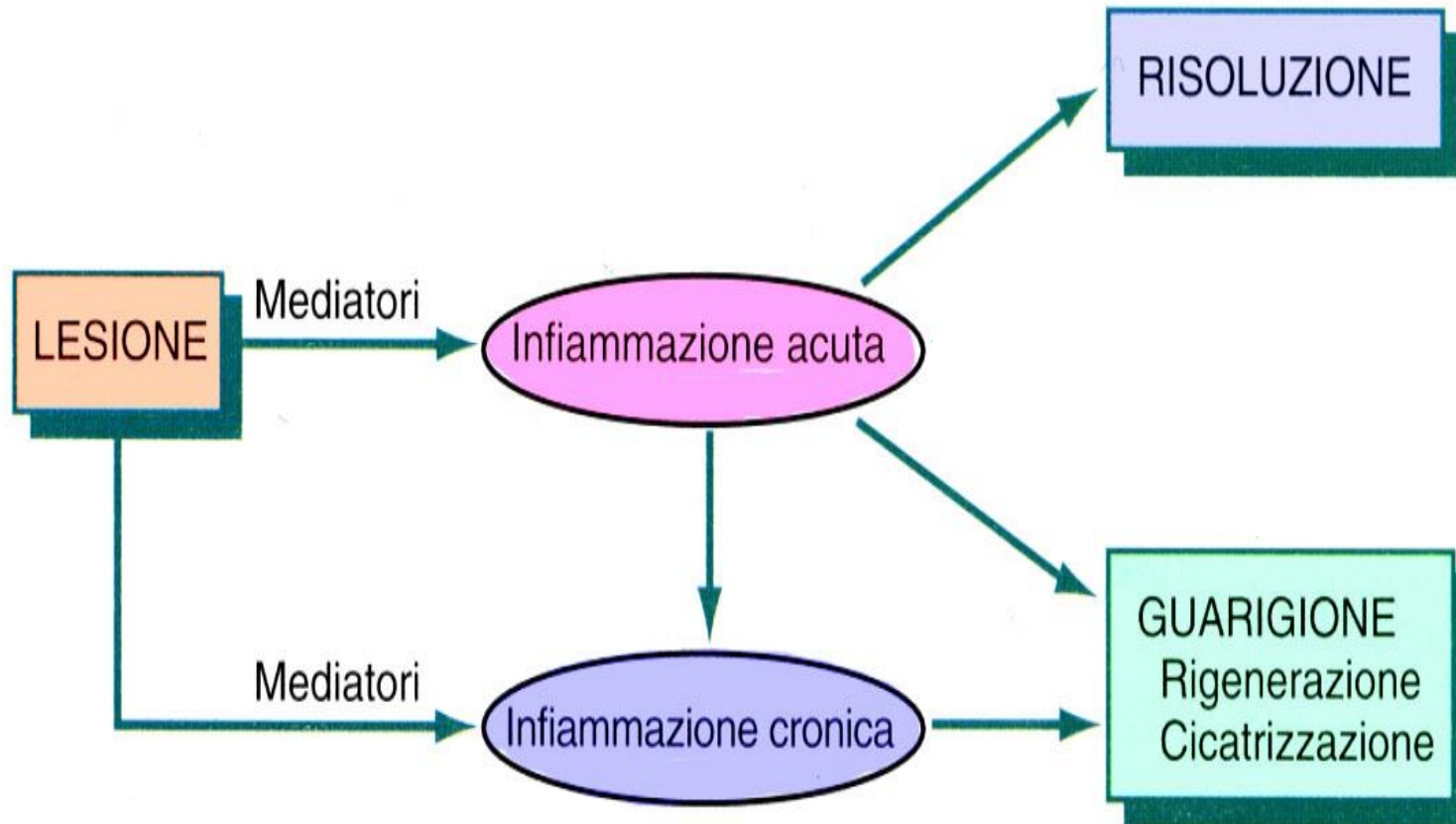
← Aggiunto da
VIRCHOW
(1700-1800)

**I CINQUE SEGNI
CARDINALI
DELL'INFIAMMAZIONE**



L'aumento della temperatura locale (**calor**) e l'arrossamento (**rubor**) sono frutto della dilatazione dei vasi e dell'aumento del flusso sanguigno, mentre la tumefazione (**tumor**) è causata dall'accumulo della componente fluida che fuoriesce dai vasi. Il dolore (**dolor**) dipende dalla pressione esercitata sulle terminazioni nervose a causa di tumefazione e dall'effetto diretto di mediatori chimici. Quando la tumefazione ed il dolore sono marcati, c'è una perdita parziale o totale di funzione (**function laesa**).

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



Si distinguono due tipi di INFIAMMAZIONE:

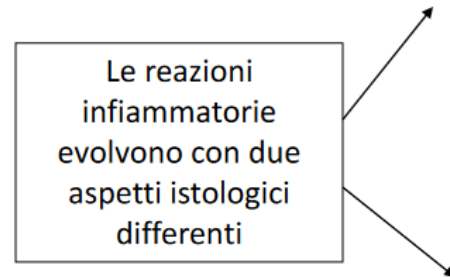
Infiammazione **ACUTA o ANGIOFLOGOSI**: generalmente di breve durata, caratterizzata prevalentemente da fenomeni vascolari ed essudativi.

Infiammazione **CRONICA o ISTOFLOGOSI**: di lunga durata, caratterizzata prevalentemente da una risposta di tipo cellulare.

Per indicare che un determinato tessuto è sede di un processo infiammatorio si usa il suffisso **-ITE**

ANGIOFLOGOSI E ISTOFLOGOSI

Le reazioni
infiammatorie
evolvono con due
aspetti istologici
differenti



ANGIOFLOGOSI / INFIAMMAZIONE ACUTA

- Di breve durata (da pochi minuti a pochi giorni)
- Vasta e attiva partecipazione vasale, prevalgono fenomeni vascolari ed essudativi
- Accumulo predominante di **GRANULOCITI NEUTROFILI**

ISTOFLOGOSI / INFIAMMAZIONE CRONICA

- Di lunga durata (da giorni ad anni)
- La risposta cellulare prevale sulle modificazioni strutturali e funzionali dei capillari
- Accumulo di **LINFOCITI** e **MACROFAGI**, con **NEOANGIOGENESI** e **FIBROSI**

INFIAMMAZIONE ACUTA (angioflogosi)

L'infiammazione acuta è caratterizzata prevalentemente da fenomeni vascolari che includono:

- **dilatazione** del calibro dei vasi sanguigni nell'area coinvolta, con conseguente **aumento del flusso ematico**;
- **modificazioni strutturali dei vasi** (aumento della permeabilità vasale) con fuoriuscita di liquidi e proteine e passaggio di leucociti dal sangue al tessuto sede dell'infiammazione (la conseguenza è la formazione dell'**essudato infiammatorio** e dell'**edema**).

CAUSE DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

Le *infezioni* (batteriche, virali, fungine, parassitarie)

I *traumi* (contusivi e penetranti) e vari agenti fisici e chimici

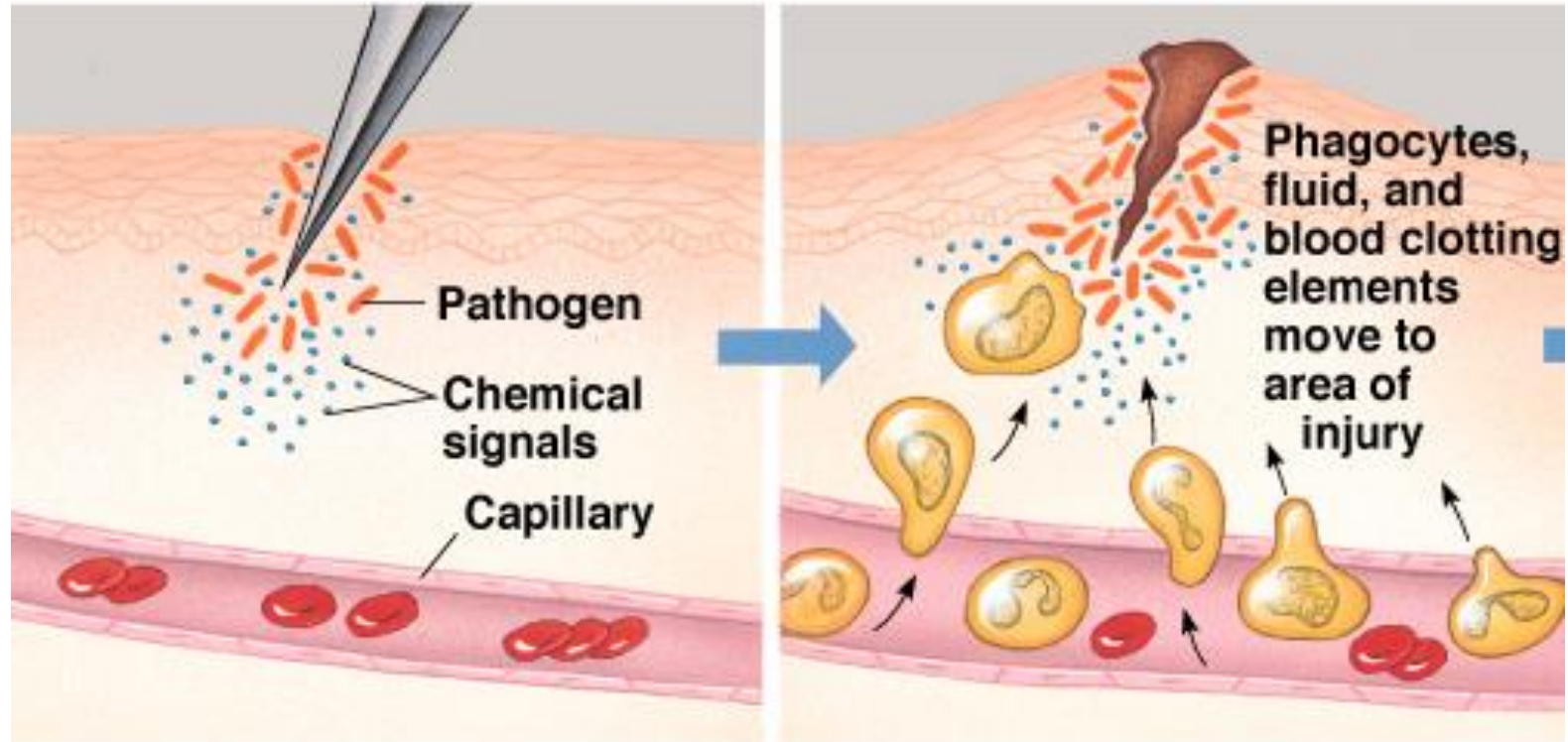
La *necrosi tissutale*, inclusa l'ischemia (come nell'infarto del miocardio)

I *corpi estranei* (schegge, suture, etc...)

Le *reazioni immunitarie* contro sostanze ambientali o contro tessuti propri (reazioni da ipersensibilità).

Poiché gli stimoli per queste risposte infiammatorie spesso non possono essere eliminati o evitati, tali reazioni tendono a persistere nel tempo, assumendo i caratteri dell'infiammazione cronica.

GLI EVENTI PRIMARI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA

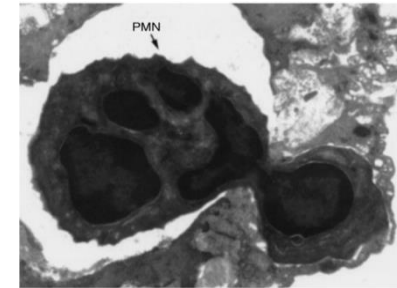
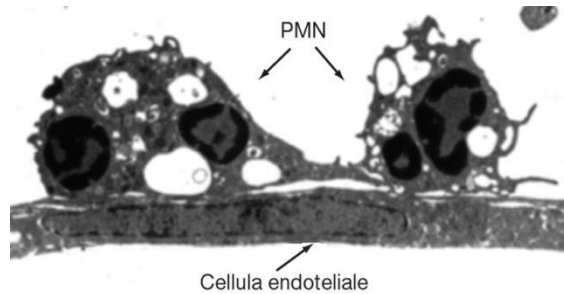
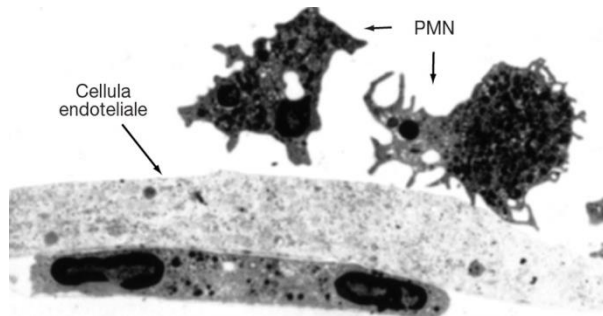
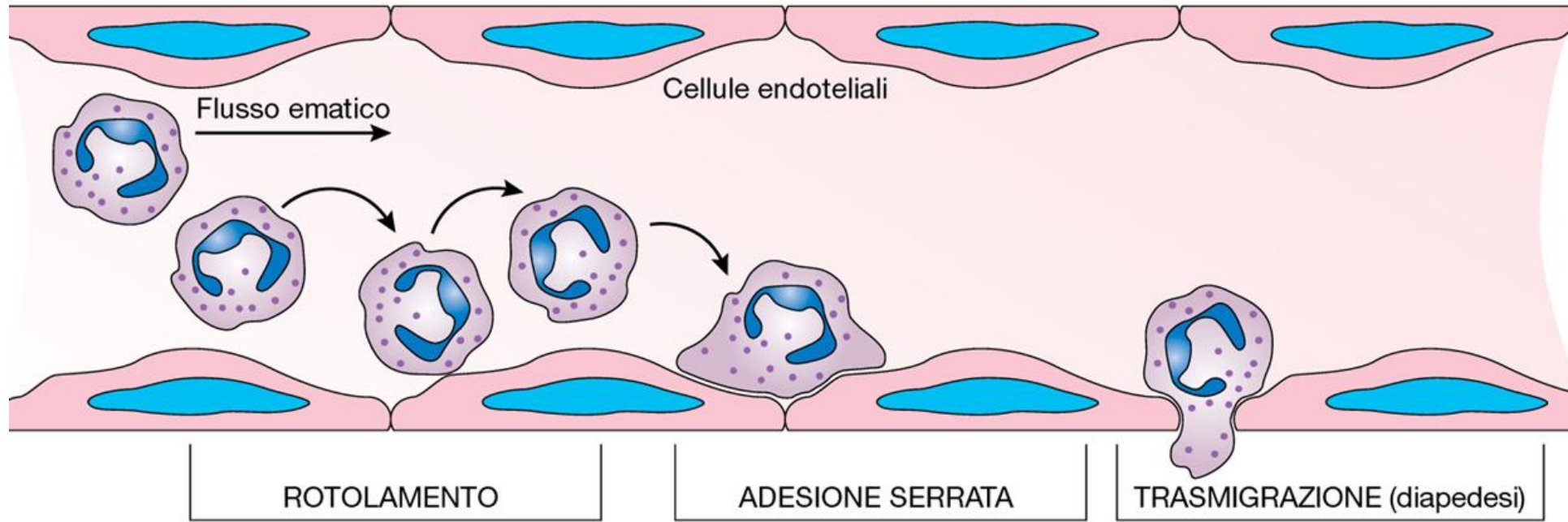


❶ Tissue injury; release of chemical signals

❷ Dilation and increased permeability of capillary

I MEDIATORI VASOATTIVI INDUCONO LA FORMAZIONE DELL' EDEMA

La migrazione leucocitaria



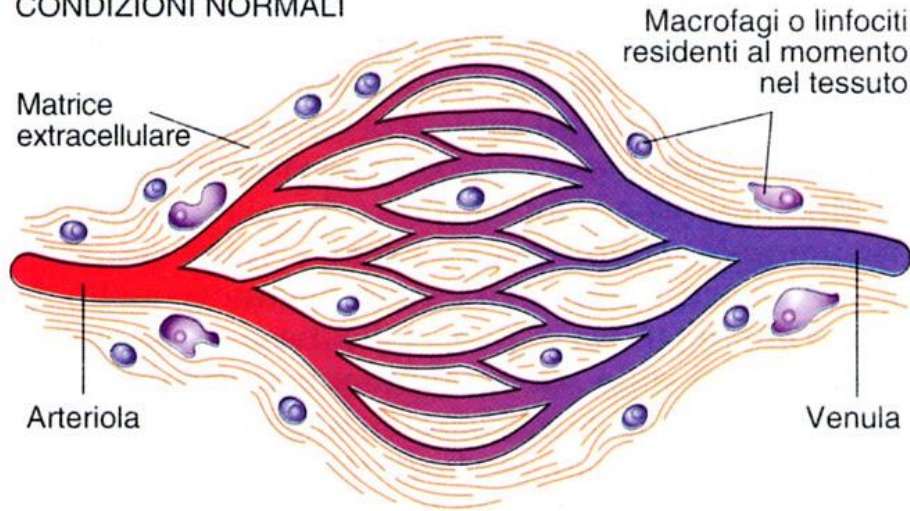
Selectine-dipendenti

Integrine-dipendenti

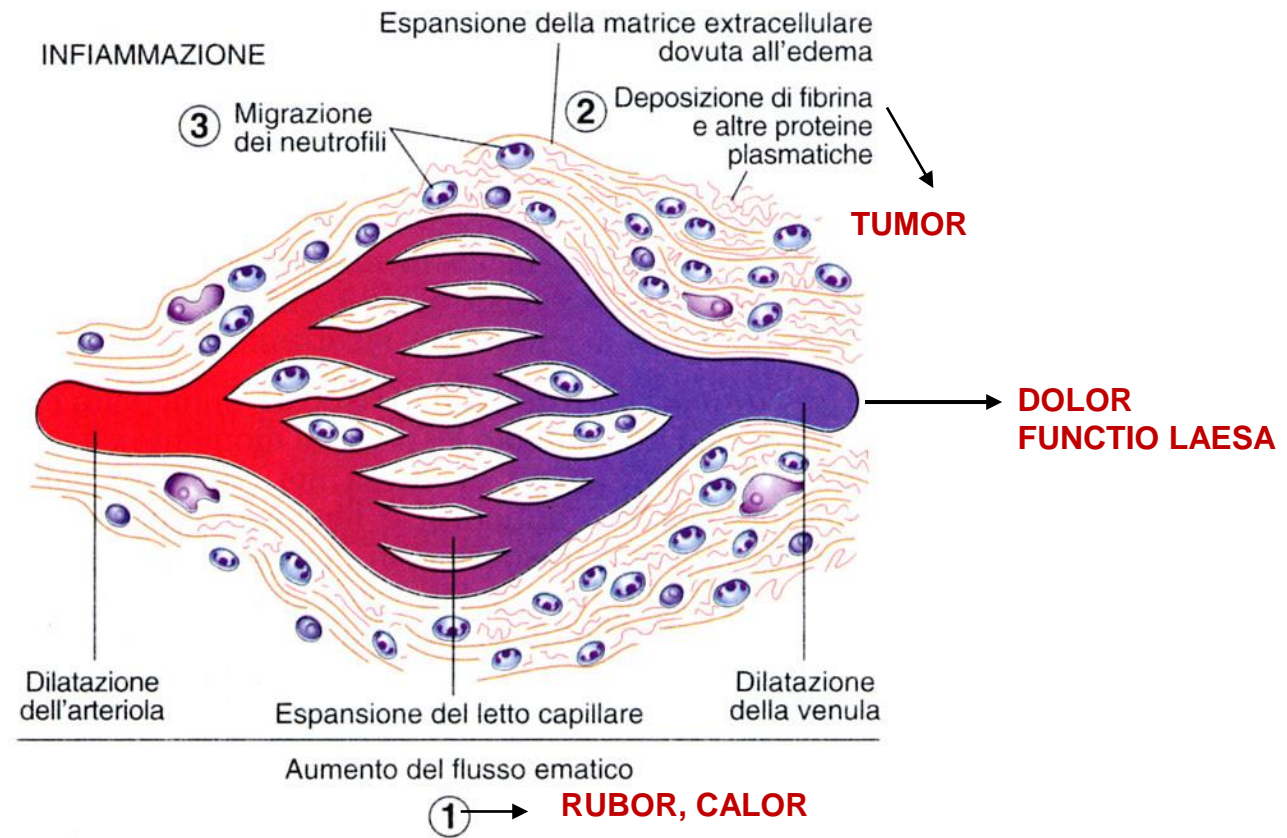
Le diverse fasi sono mediate da molecole di adesione

Alterazioni del microcircolo nell'infiammazione acuta

CONDIZIONI NORMALI



INFIAMMAZIONE



ESSUDATO INFIAMMATORIO

Si forma dai vasi sanguigni locali in seguito alla fuoriuscita dei costituenti molecolari e cellulari del plasma, causata dall'aumentata permeabilizzazione vascolare.

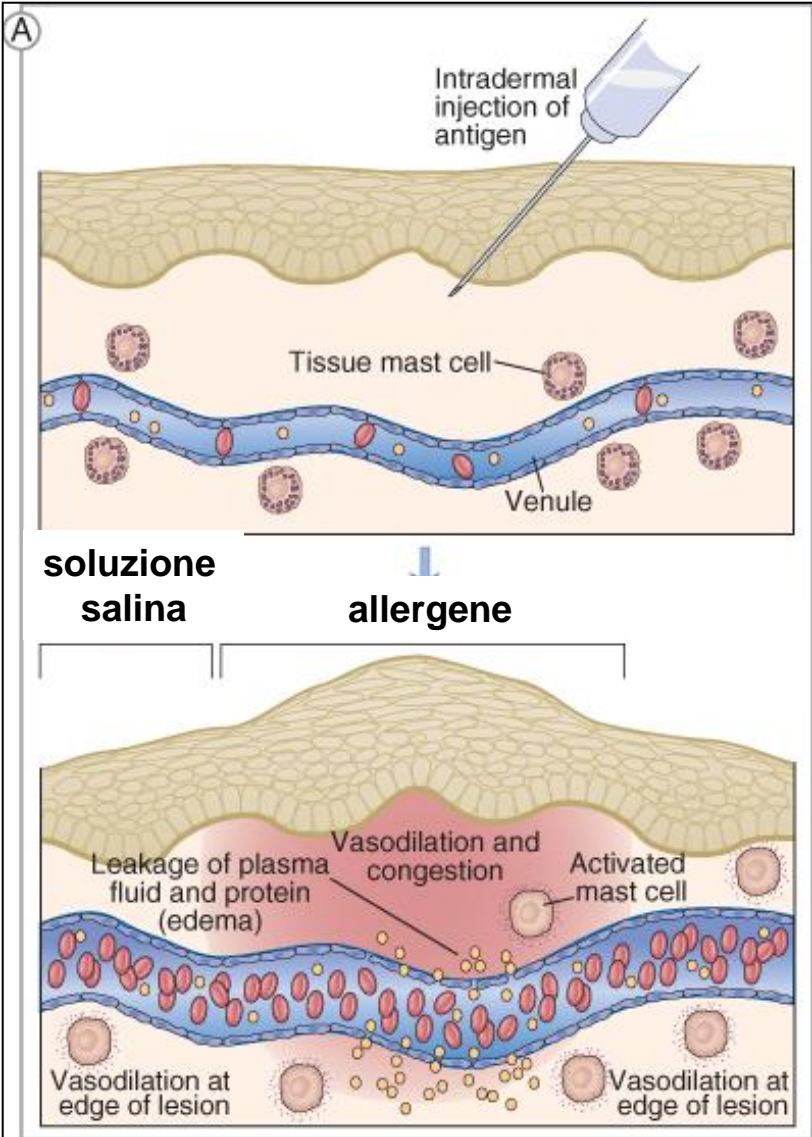
➤ CONTENUTO:

- liquidi, elettroliti e proteine (in particolare fibrinogeno/fibrina e anticorpi)
- leucociti (in particolare neutrofili)

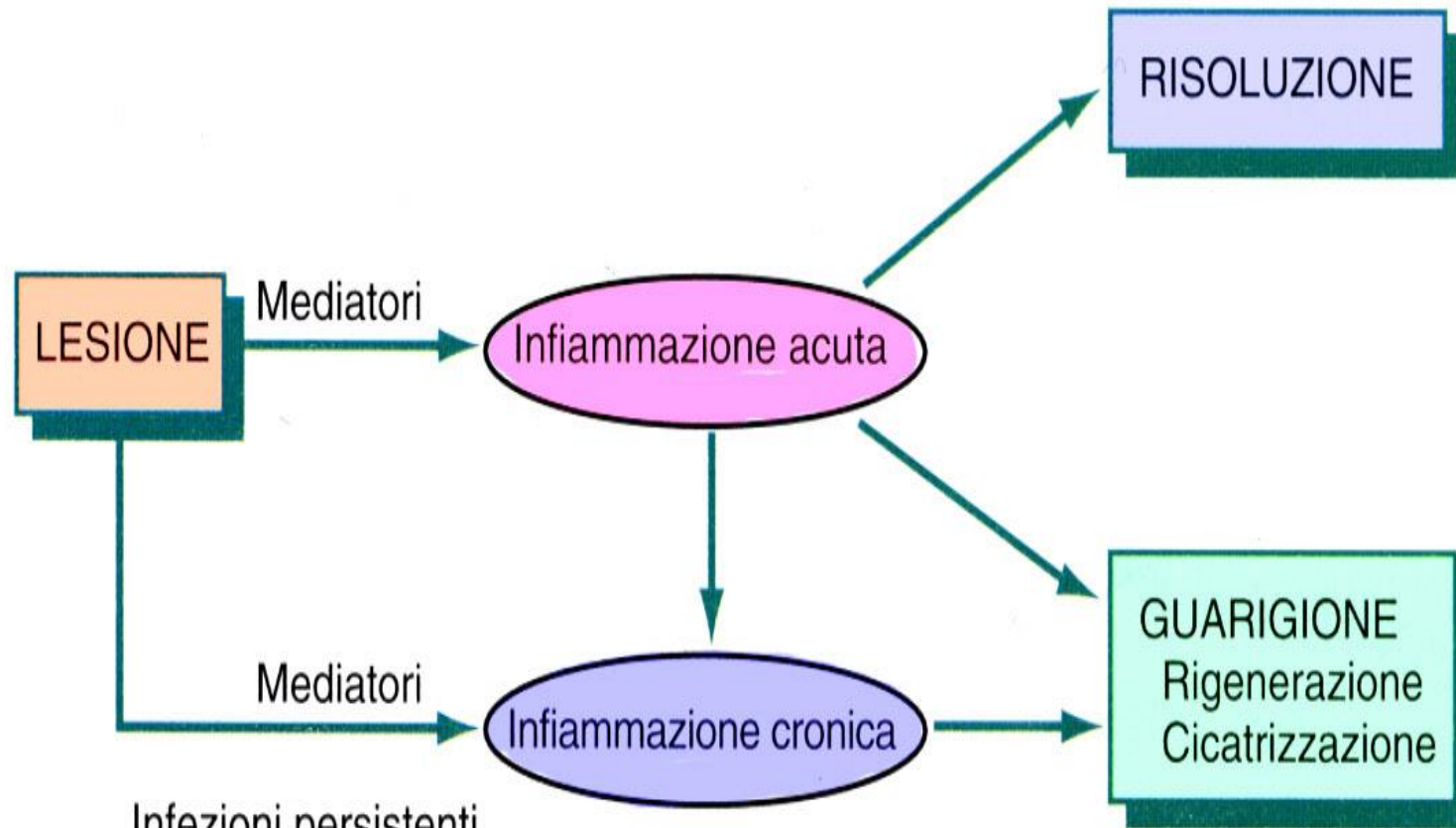
➤ FUNZIONI

- diluizione di tossine batteriche e loro **neutralizzazione** da parte di anticorpi;
- **opsonizzazione** del patogeno da parte di anticorpi e complemento;
- coagulazione e deposizione di una fitta rete di fibrina che forma una **barriera**, limitando la diffusione del patogeno e facilitandone l'eliminazione (fagocitosi operata dai neutrofil).

Un esempio di infiammazione: la reazione ponfo-eritematosa



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



Infezioni persistenti
Presenza persistente di tossine
Malattie autoimmuni

Inflammatione CRONICA o ISTOFLOGOSI:
di lunga durata, caratterizzata prevalentemente
da una risposta di tipo cellulare.

INFIAMMAZIONE CRONICA (istoflogosi)

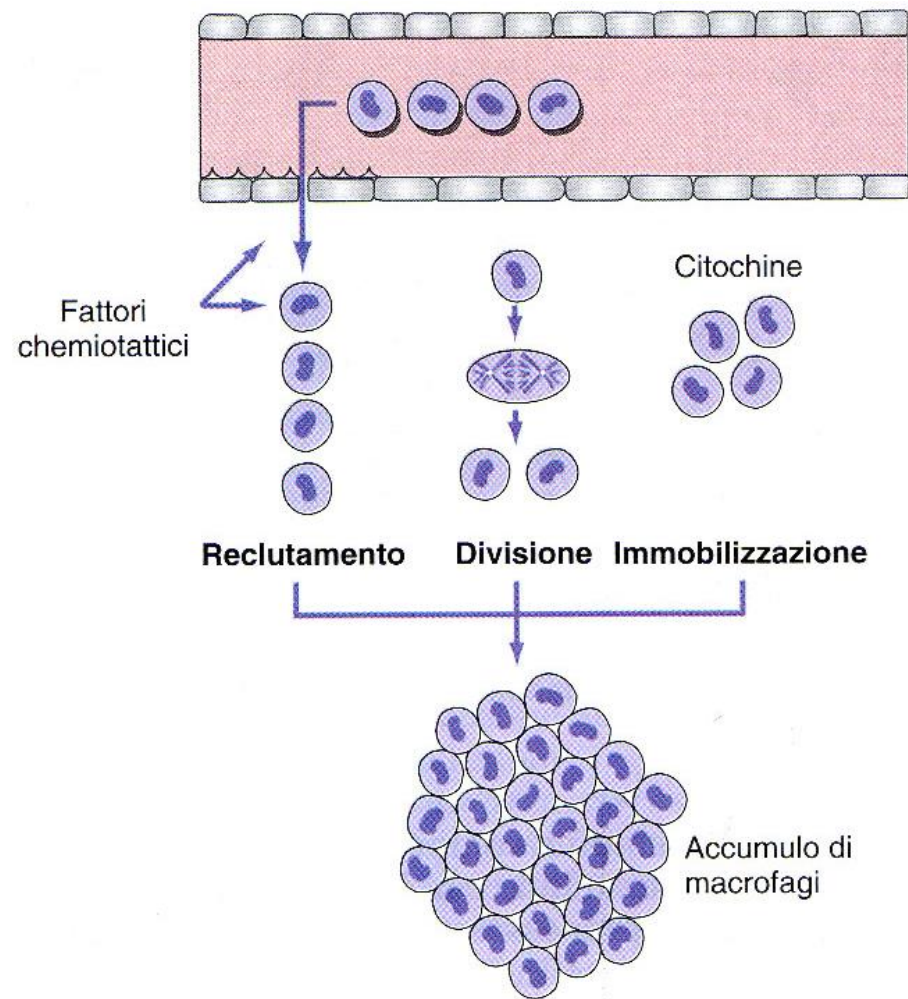
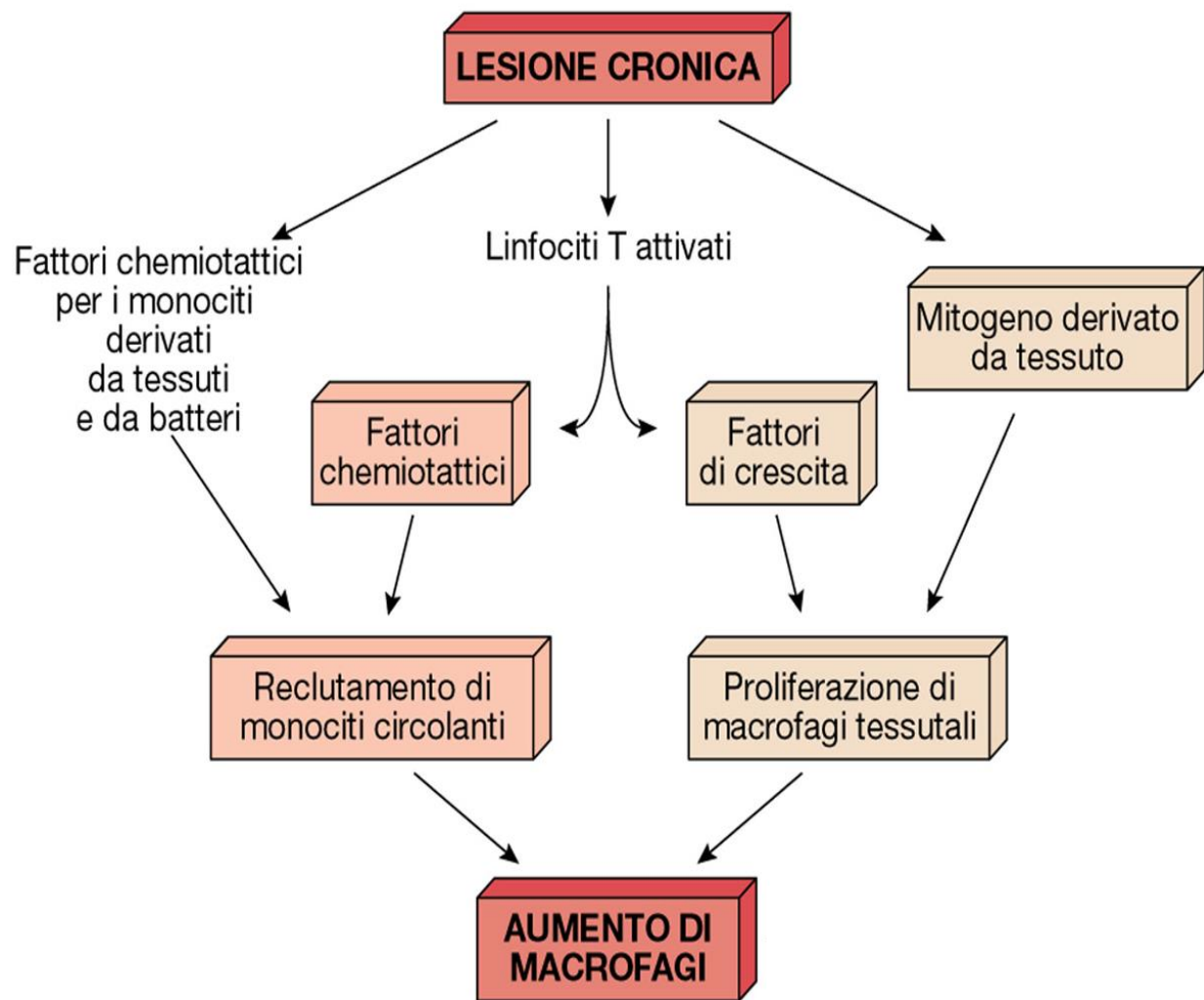
- **Prevalenza di una risposta cellulare (macrofagi, linfociti, plasmacellule) con scarsi fenomeni vascolari.**
- **Distruzione del tessuto mediata dalle cellule infiammatorie (++)macrofagi).**
- **Sostituzione del tessuto danneggiato > fibrosi e angiogenesi.**
- **Evoluzione di un processo infiammatorio acuto, o di una risposta immunitaria cellulomediata.**

Fattori predisponenti includono:

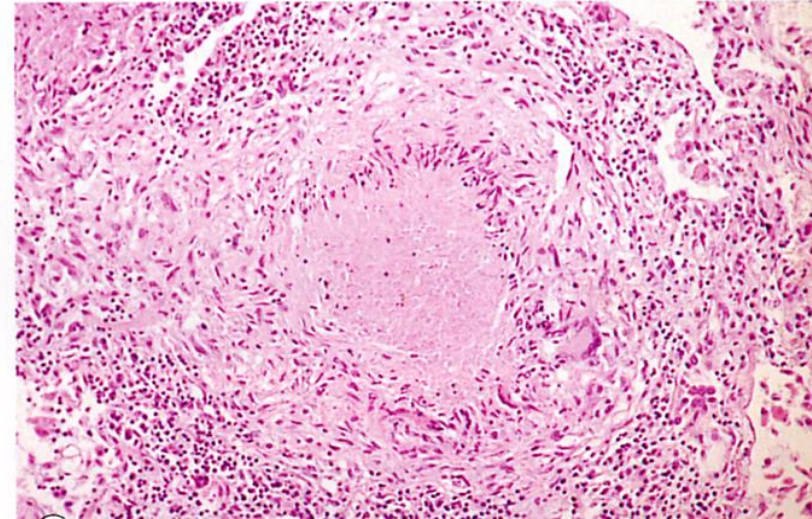
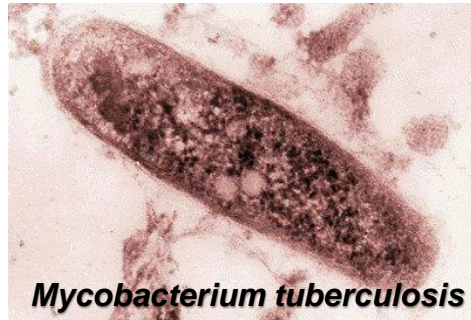
- ✓ **stimoli lesivi persistenti (o reazione persistente verso l'agente flogogeno);**
- ✓ **scarsa risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni;**
- ✓ **malattie autoimmuni**

La guarigione da un'inflammatione cronica avviene sempre per riparazione!

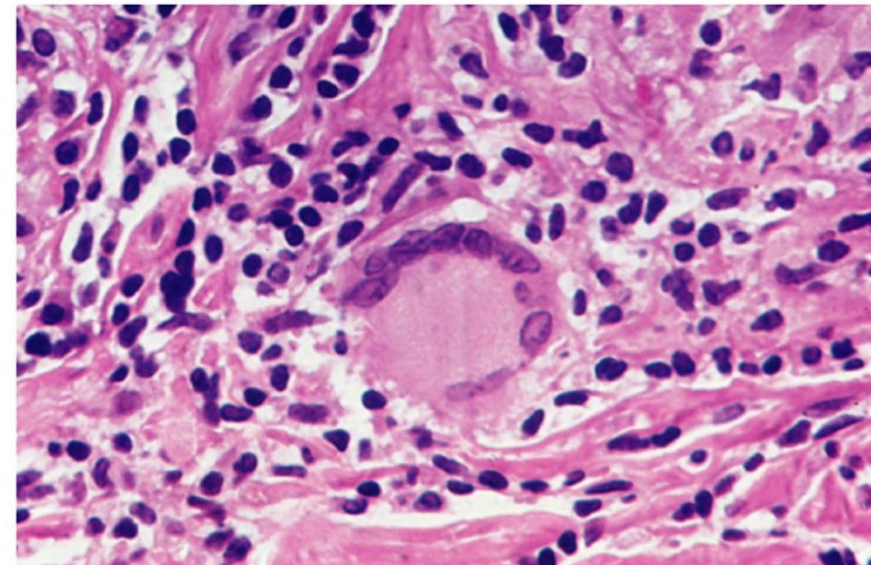
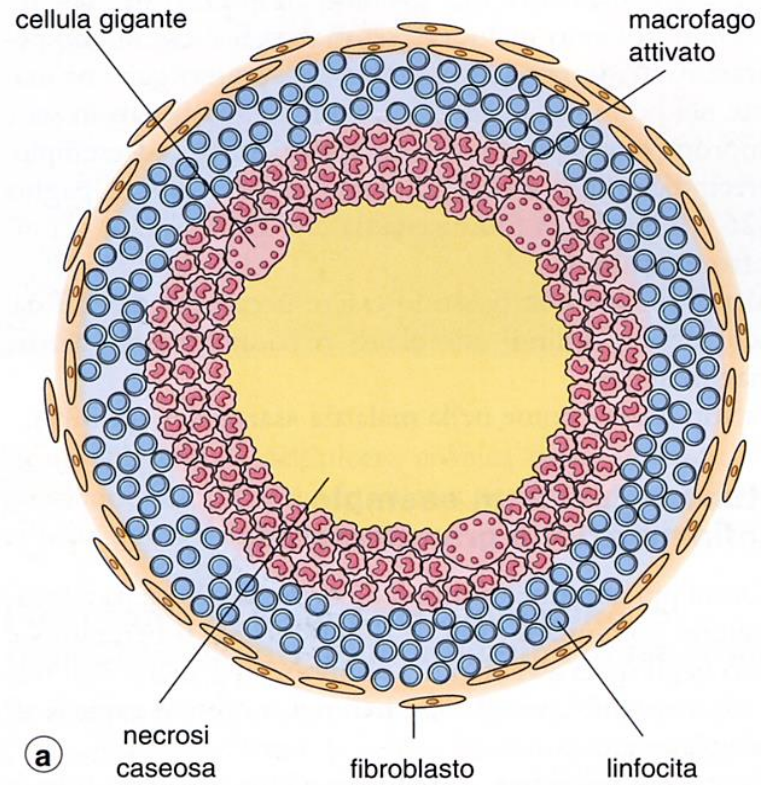
I MACROFAGI SONO I PROTAGONISTI CELLULARI DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA!



IL GRANULOMA TUBERCOLARE O TUBERCOLO



IL GRANULOMA



LA CELLULA GIGANTE

Si distinguono due tipi di INFIAMMAZIONE:

Infiemmazione **ACUTA o ANGIOFLOGOSI**: generalmente di breve durata, caratterizzata prevalentemente da fenomeni vascolari ed essudativi.

Infiemmazione **CRONICA o ISTOFLOGOSI**: di lunga durata, caratterizzata prevalentemente da una risposta di tipo cellulare.

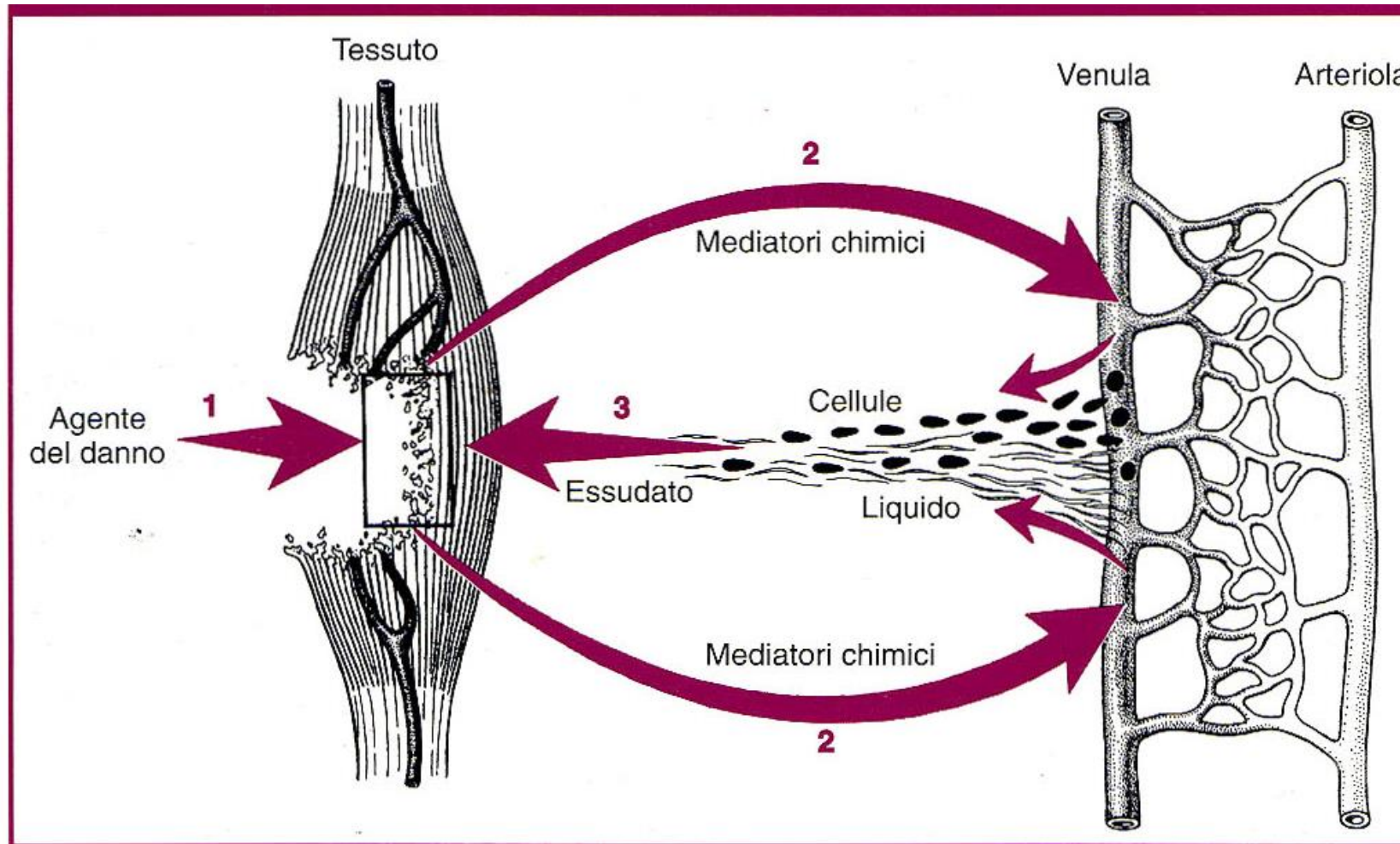
Per indicare che un determinato tessuto è sede di un processo infiammatorio si usa il suffisso **-ITE**

I MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- vengono prodotti o attivati durante il processo infiammatorio
- sono responsabili delle diverse fasi che caratterizzano il processo infiammatorio
- sono presenti nel focolaio flogistico in forma attiva, ma dopo aver espletato le loro funzioni non si ritrovano nei tessuti
- funzionano per lo più legando recettori specifici e perdono rapidamente la loro attività
- i loro effetti possono essere bloccati da inibitori fisiologici o da farmaci

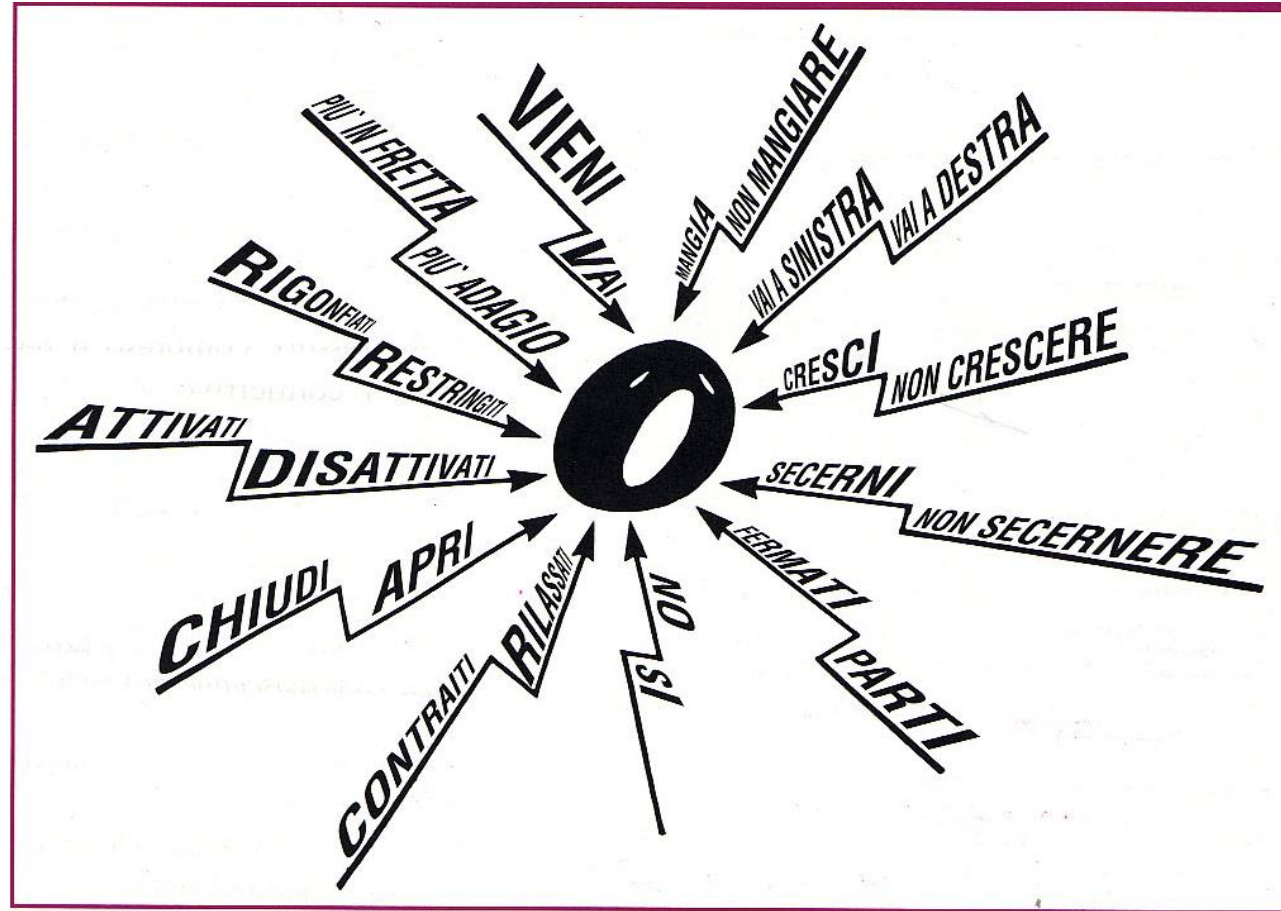
Il processo infiammatorio è promosso da mediatori chimici



IL DANNO TISSUTALE INDUCE LA PRODUZIONE DEI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE



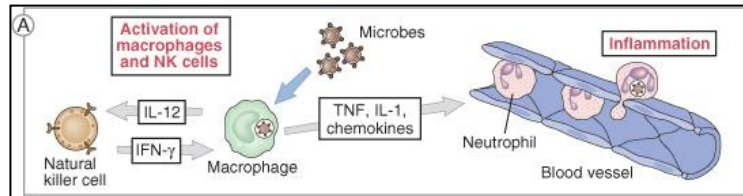
Nel tessuto infiammato ogni cellula è sottoposta a molti messaggi!



Come rispondono le cellule?

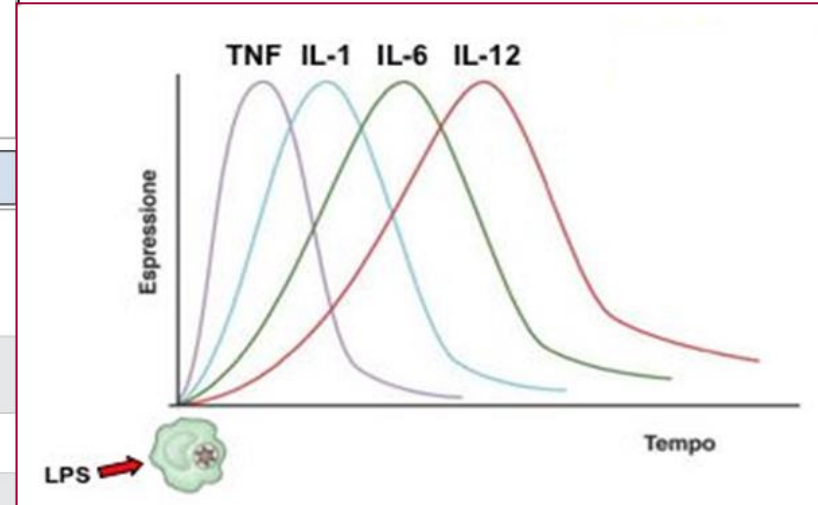
- MOVIMENTO
- SECREZIONE

LE CITOCHINE INFIAMMATORIE

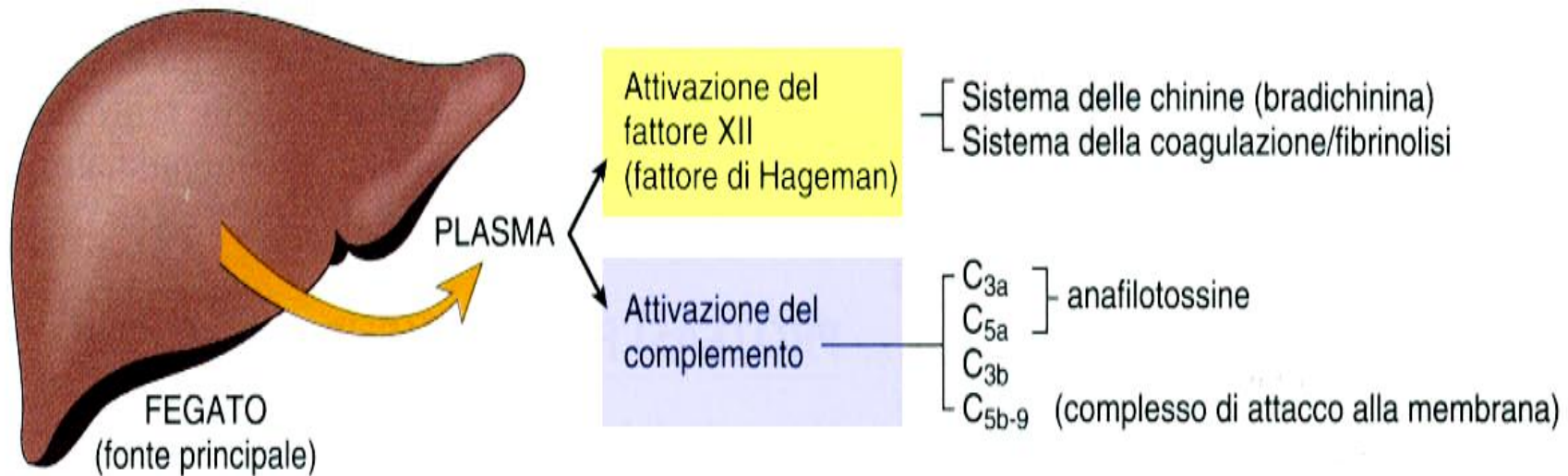


B

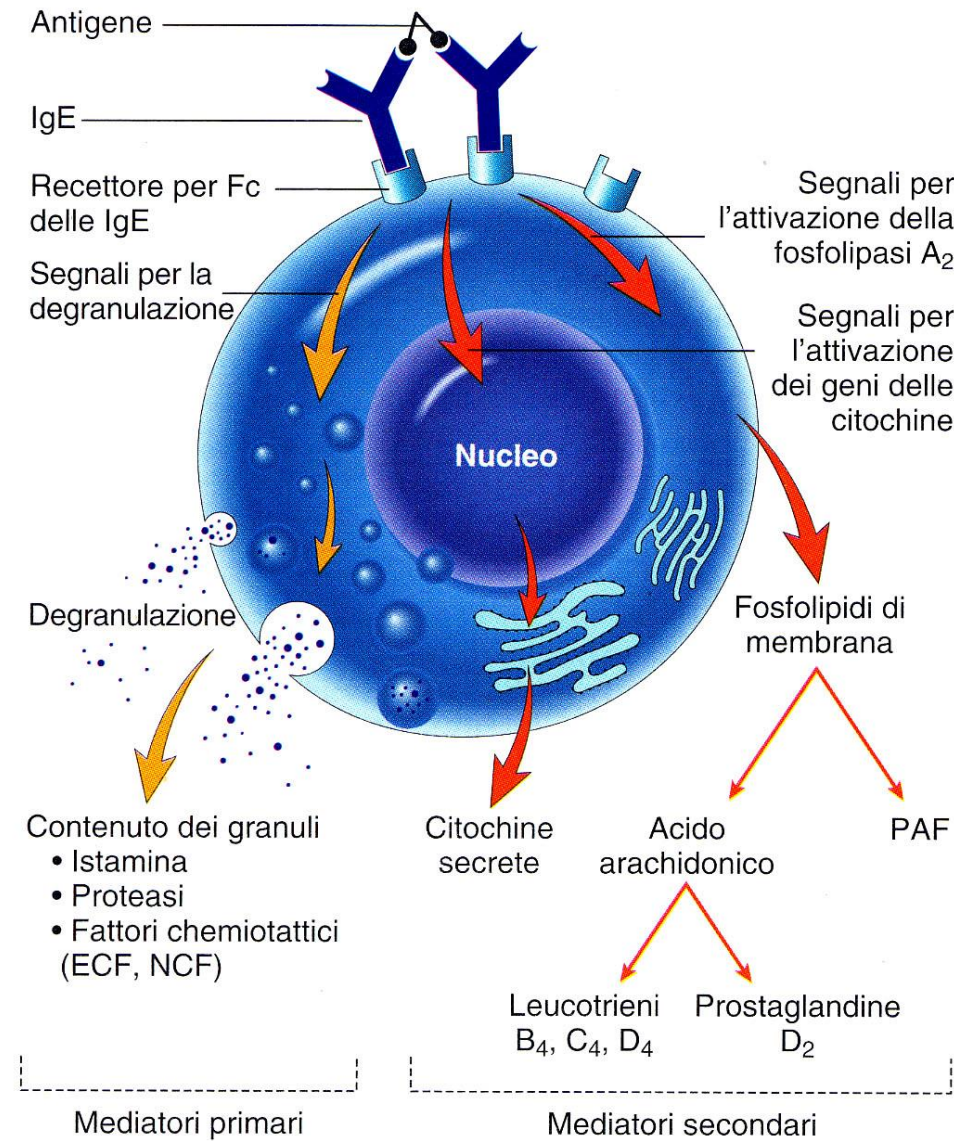
Cytokine	Principal cell source(s)	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin (IL-1)	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins
Chemokines	Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets	Leukocytes: chemotaxis, activation
Interleukin-12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis, increased cytolytic activity T cells: T _H 1 differentiation
Interferon-γ (IFN-γ)	NK cells, T lymphocytes	Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: Macrophages IFN-β: Fibroblasts	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly T _H 2)	Macrophages: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation
Interleukin-18 (IL-18)	Macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis



I principali mediatori chimici dell'infiammazione

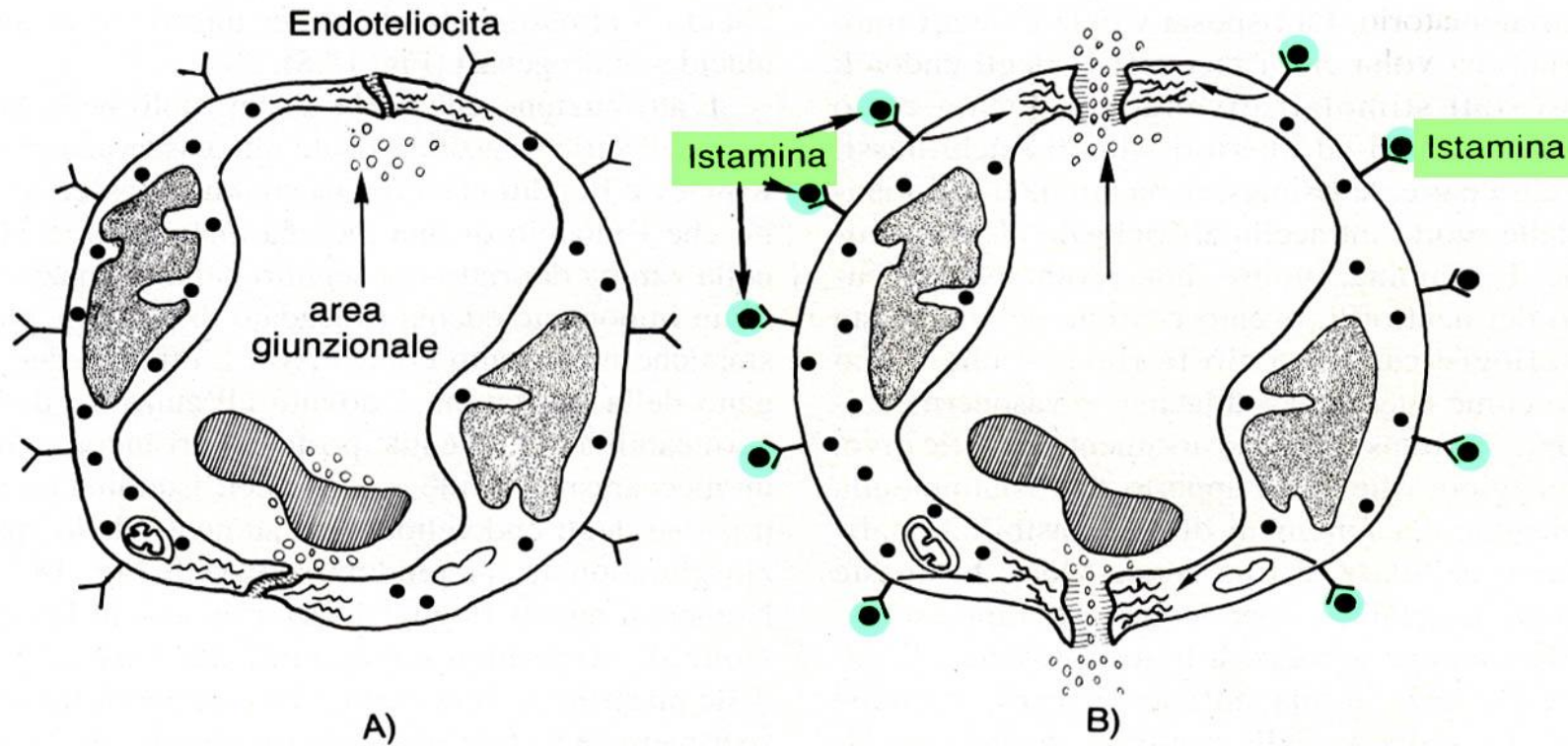


I MASTOCITI e i mediatori cellulari della reazione allergica



A livello del microcircolo **l'istamina** agisce sulle:

- Cellule endoteliali, provocando un aumento della **PERMEABILITA' VASALE**



- Cellule muscolari lisce dei vasi, determinandone il rilassamento e quindi **VASODILATAZIONE**

Mediatori di nuova sintesi

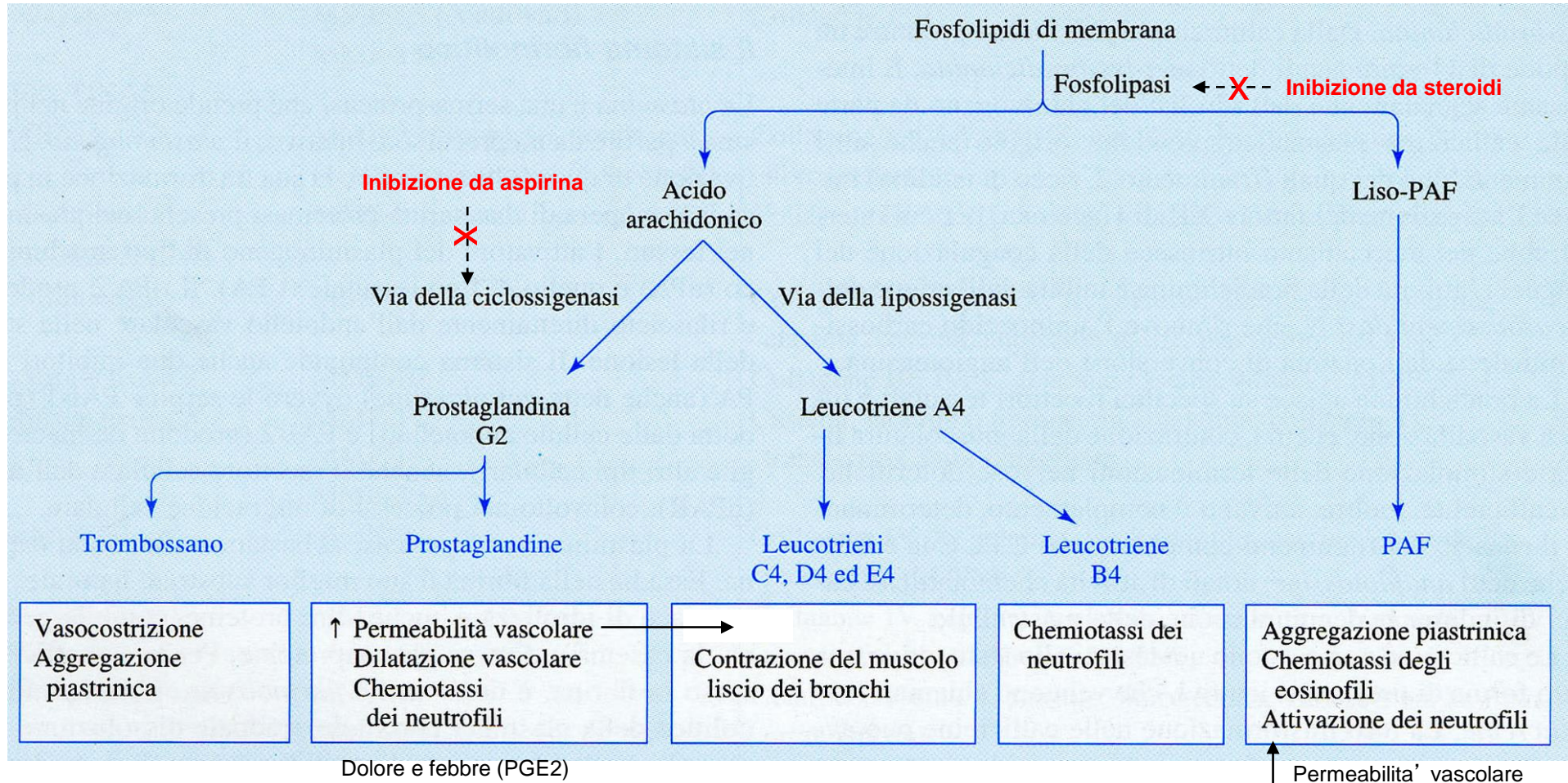
Mediatori lipidici

Leucotrieni	Vasodilatazione; contrazione della muscolatura liscia a livello dei bronchi; secrezione di muco
Prostaglandine	Vasodilatazione; contrazione della muscolatura liscia; chemiotassi; febbre; dolore
Fattore attivante le piastrine (PAF)	Aggregazione e degradazione piastrinica; aumento della permeabilità vasale; chemiotassi

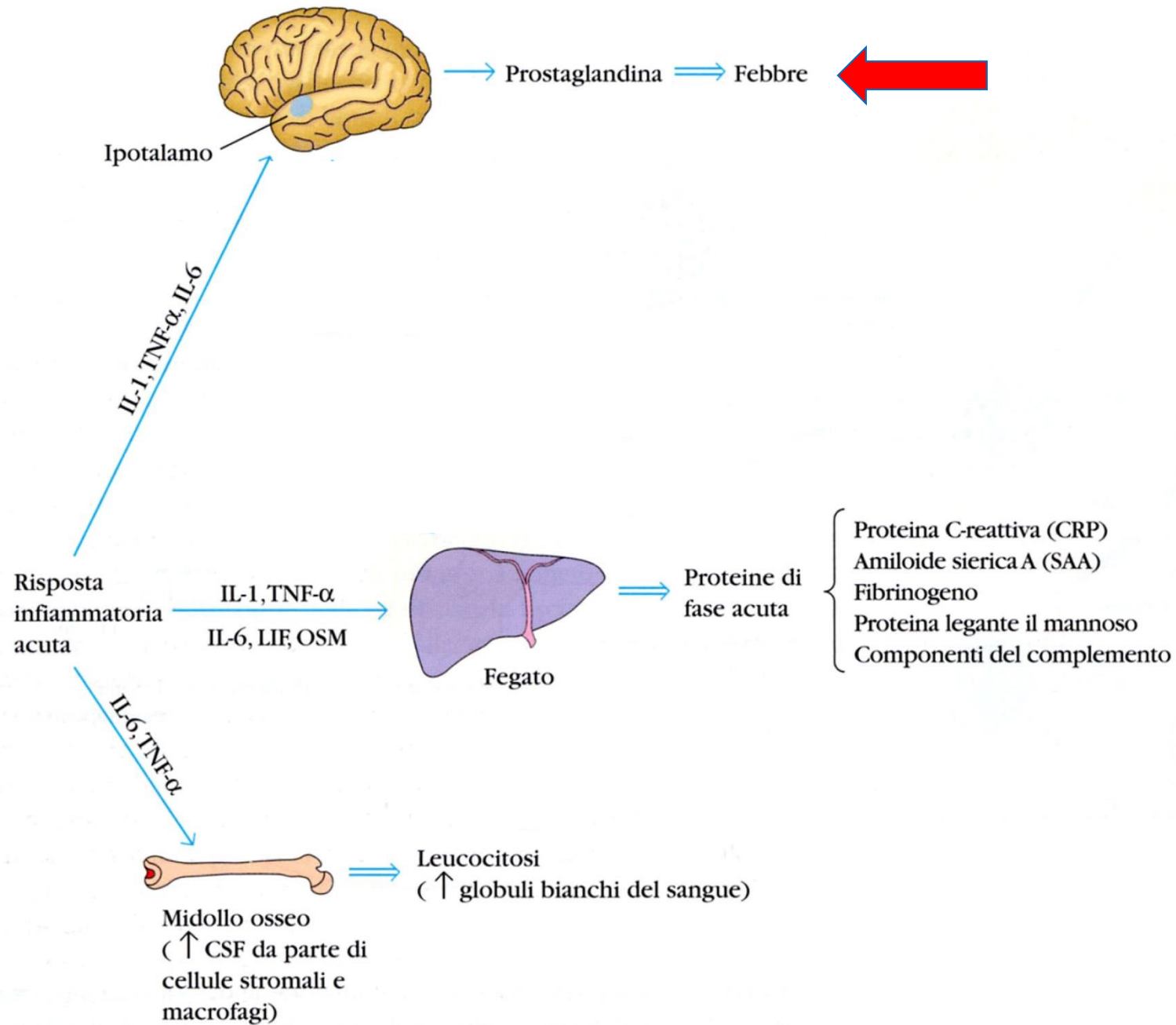
Mediatori di nuova sintesi:

METABOLITI DELL' ACIDO ARACHIDONICO

L'acido arachidonico è presente a livello dei lipidi di membrana in particolare di mastociti, piastrine e macrofagi

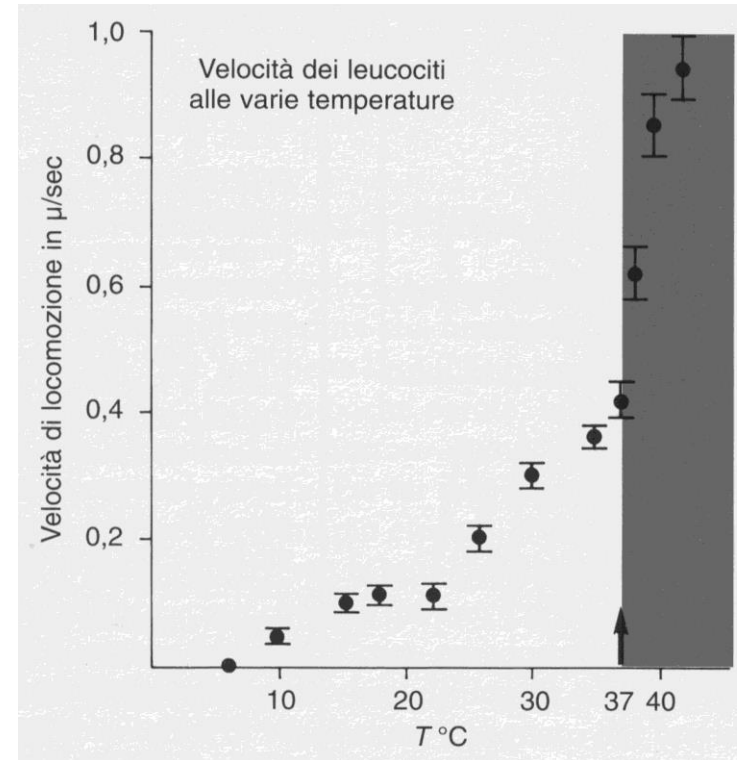


Effetti sistemici

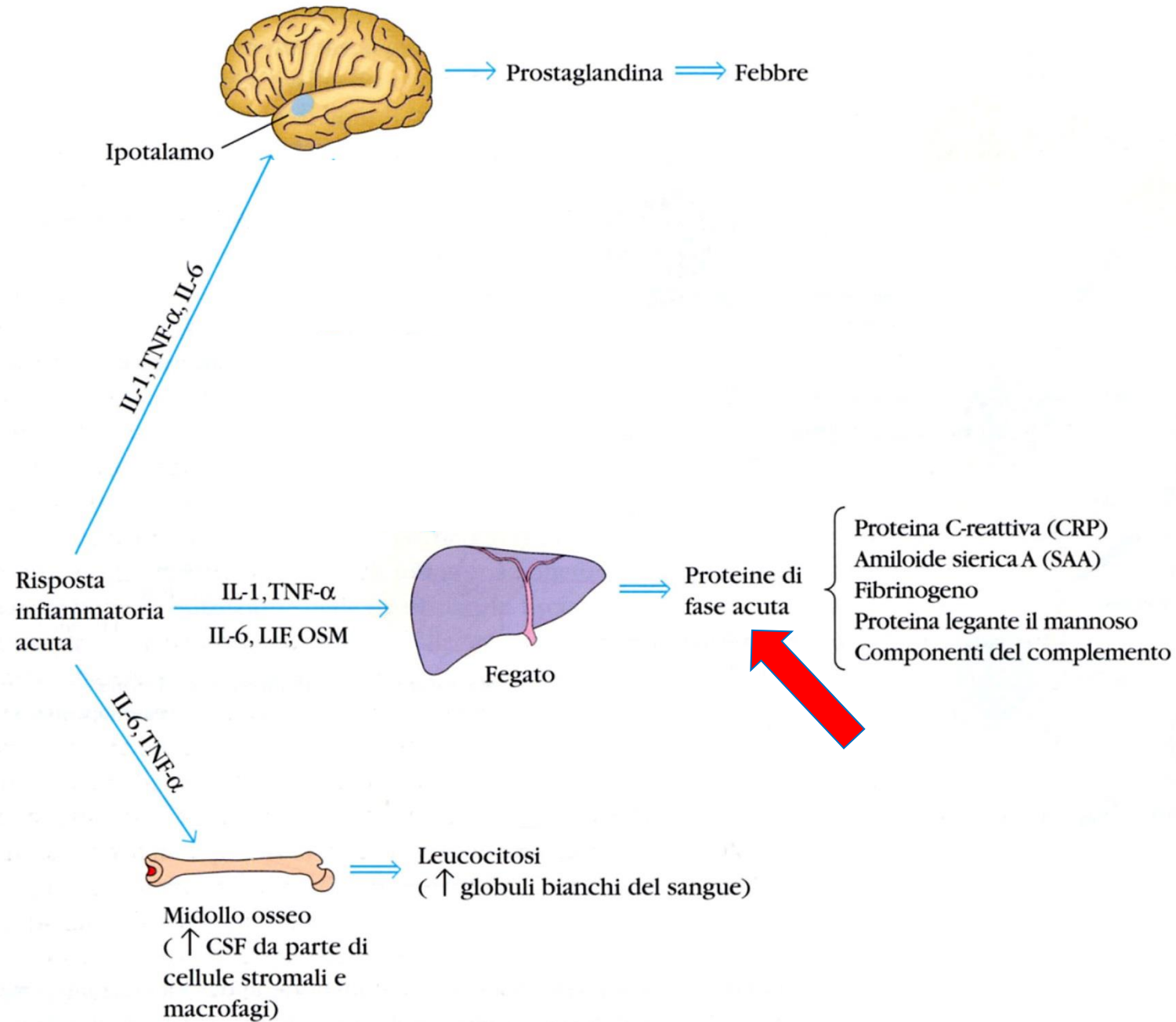


A cosa serve la febbre?

- Aumento della mobilità leucocitaria
- Aumento del metabolismo cellulare

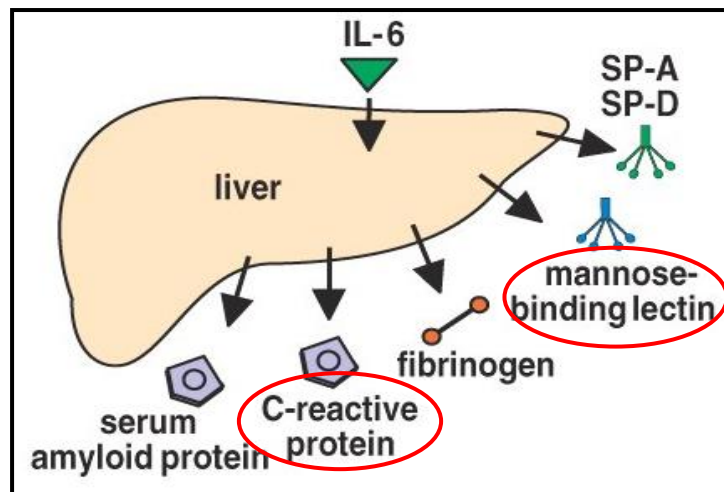


Effetti sistemici



Proteine della fase acuta

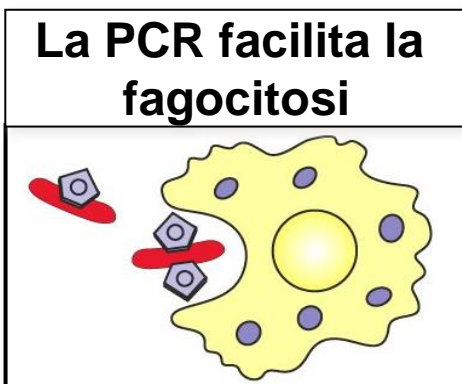
- Rappresentano un gruppo eterogeneo di proteine plasmatiche prodotte dagli epatociti in risposta a citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α).
- La loro presenza (*dosaggio delle proteine di fase acuta*) indica infiammazione ed è causa dell' aumento della *velocità di eritrosedimentazione (VES)*.



MBL=lectina legante il mannosio

PCR=proteina C reattiva

Agiscono su componenti del complemento attivandoli
Possono anche legare lipidi presenti sulla parete batterica



Proteine della fase acuta

- ✓ La Proteina di fase acuta più utilizzata nella pratica clinica è la **proteina C reattiva (PCR)** perché:
 - *è normalmente presente in minime quantità*
 - *la sua risposta è pronta e sensibile*
 - *non va incontro a processi di sequestro e degradazione locali*

 - *la sua rapida cinetica ed i suoi limiti ematici corrispondono alla reale risposta biosintetica e rilevano quindi un processo patologico in atto*

Pochi sono i processi patologici che non producono incrementi plasmatici di questa proteina (sia elevati o anche modici innalzamenti)

- ✓ Altre proteine della fase acuta come il fibrinogeno sono più lente a comparire e possiedono una cinetica completamente diversa; non sono quindi adatte a cogliere precocemente l'inizio di una minima alterazione.

La proteina C reattiva (PCR)

- La PCR aumenta nei traumi (fratture, interventi chirurgici, ustioni).
- L'aumento si riscontra già nella 6^a-8^a ora, raggiunge il picco a 24-48 ore per poi discendere velocemente ai livelli basali entro 96 ore, o al massimo una settimana.
- Il dosaggio quindi può essere utile per stabilire una prognosi a brevissimo termine.
- Se insorgono complicazioni infettive, i valori della PCR si mantengono costantemente elevati o, se già normalizzati, riprendono a salire.

CAUSE DI AUMENTO DELLA PCR

**Infezioni
batteriche**

**Infettive
virali**

Parassitarie

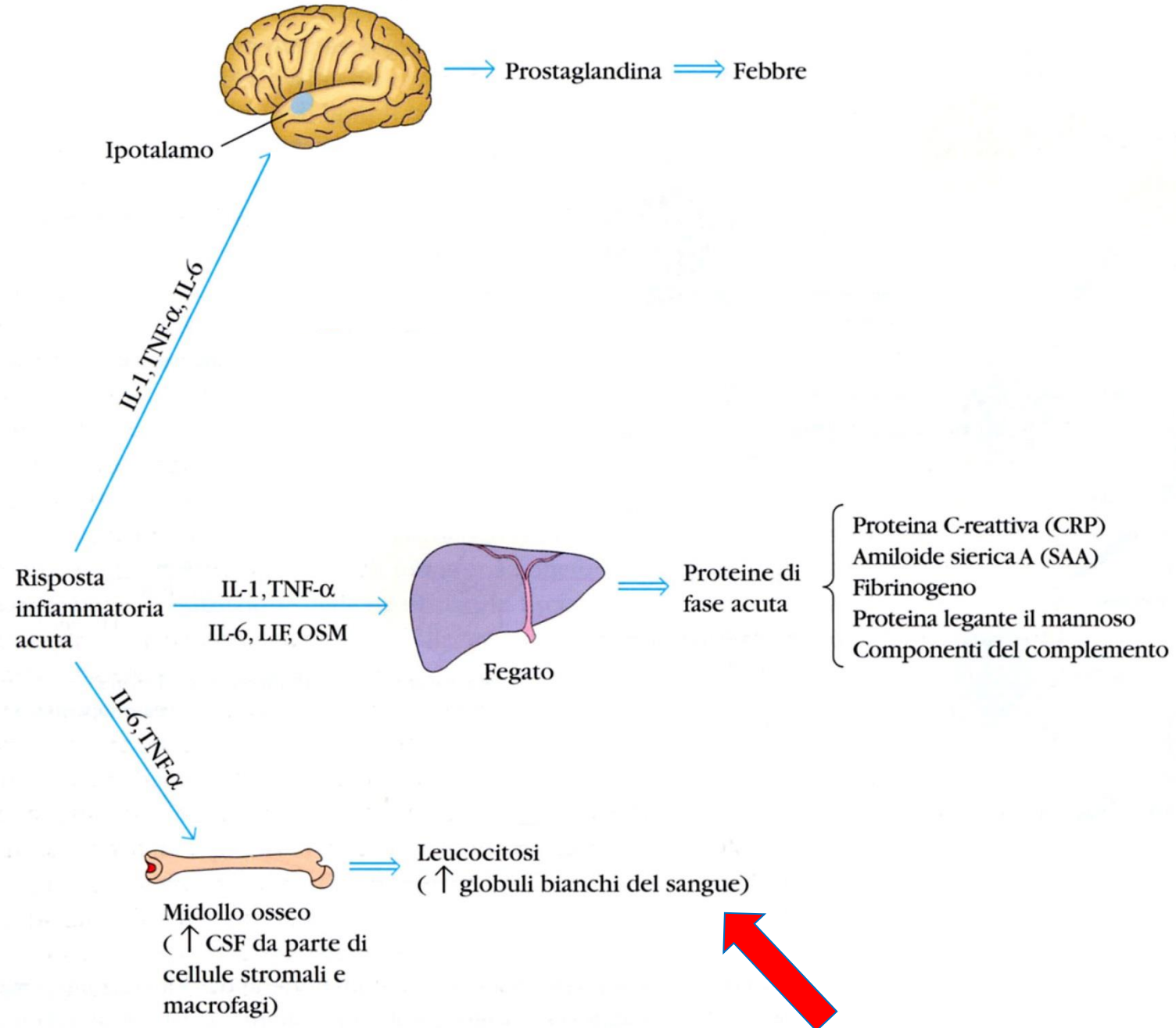
**Infiammatorie
non infettive**

**Processi
necrotici**

Neoplasie

Setticemie Meningiti Polmoniti Pielonefriti Faringo- tonsilliti Scarlattina Osteomieliti Processi suppurativi Tubercolosi lebbra	Epatiti Varicella Parotite	Malaria Toxoplasmosi Pneumocistiti	Artrite reumatoide Morbo di Chron Fratture Traumi Interventi chirurgici Ustioni Angina instabile	Infarto del miocardio Pancreatite acuta	Linfoma di Hodgkin Carcinoma del rene Carcinoma della prostata Carcinoma della vescica.
---	---	---	---	--	--

Effetti sistemici



Leucocitosi

- **Leucocitosi assoluta:** a carico di tutti i tipi di leucociti
- **Leucocitosi relativa:** a carico di alcuni tipi di leucociti

- **Neutrofilia:** caratteristica dell'inflammatione acuta
- **Eosinofilia:** caratteristica delle reazioni allergiche e delle infezioni parassitarie
- **Linfomonocitosi:** tipica delle infiammazioni croniche

- La leucocitosi è dovuta alla maggiore attività leucopoietica del midollo osseo indotta da citochine dette *fattori di crescita emopoietici* (CSF) prodotti dalle cellule nel focolaio infiammatorio.

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE

