

Patologia Generale- I anno

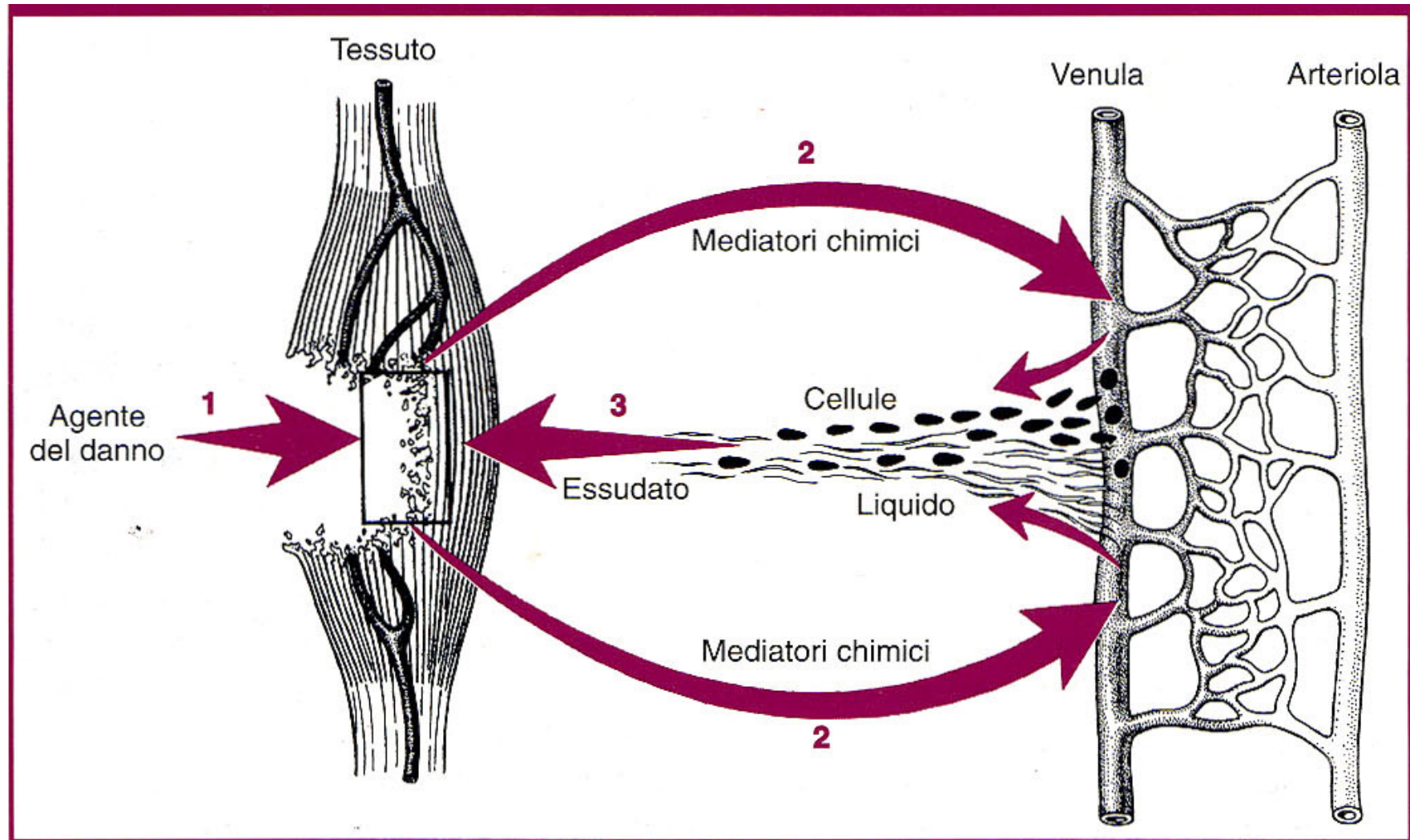
Prof. Soriani

Lezione 05/12/2024

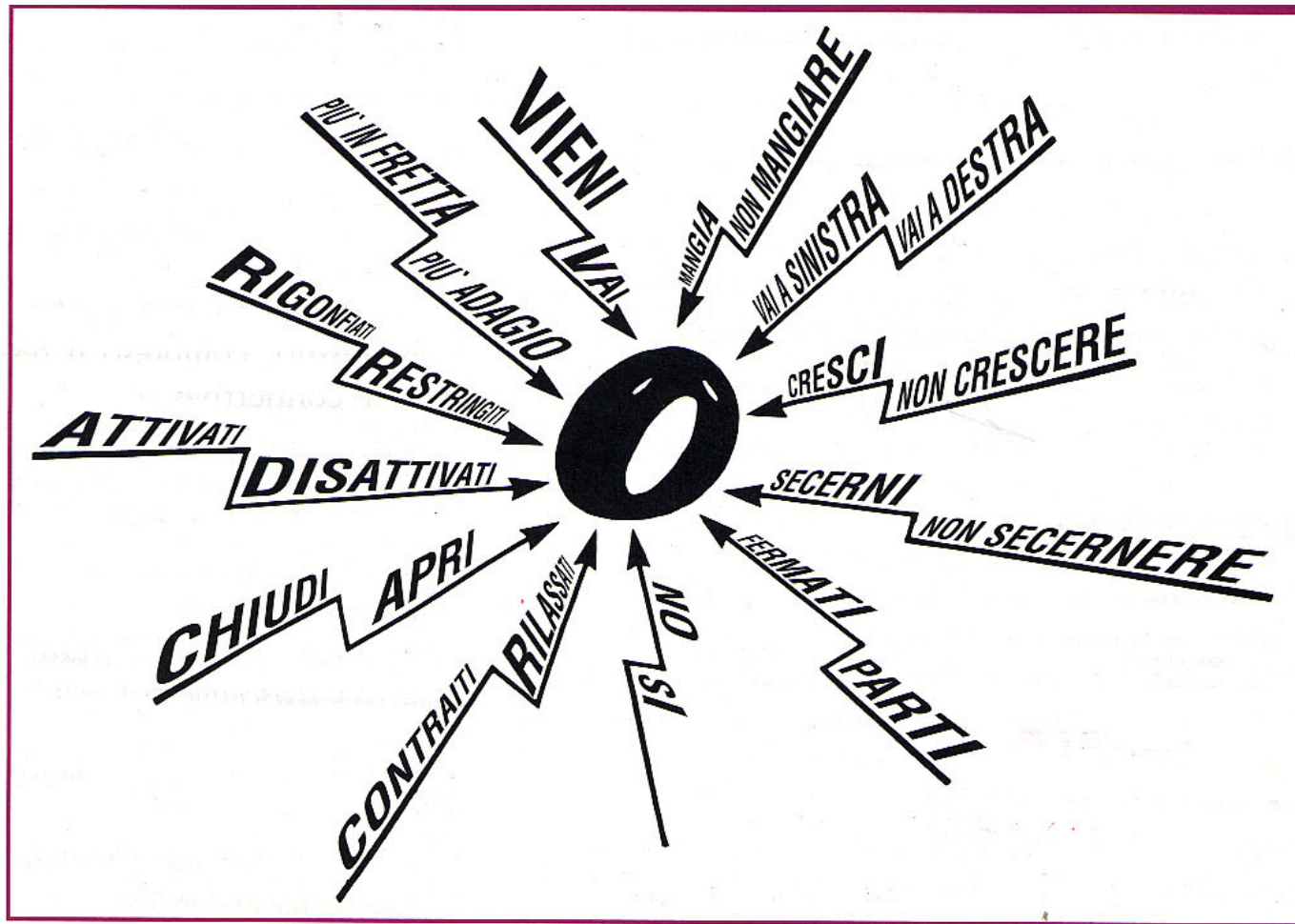
Infiammazione: mediatori cellulari

Il materiale presente in questo documento viene distribuito esclusivamente ad uso interno e per scopi didattici.

Il processo infiammatorio è promosso da mediatori chimici



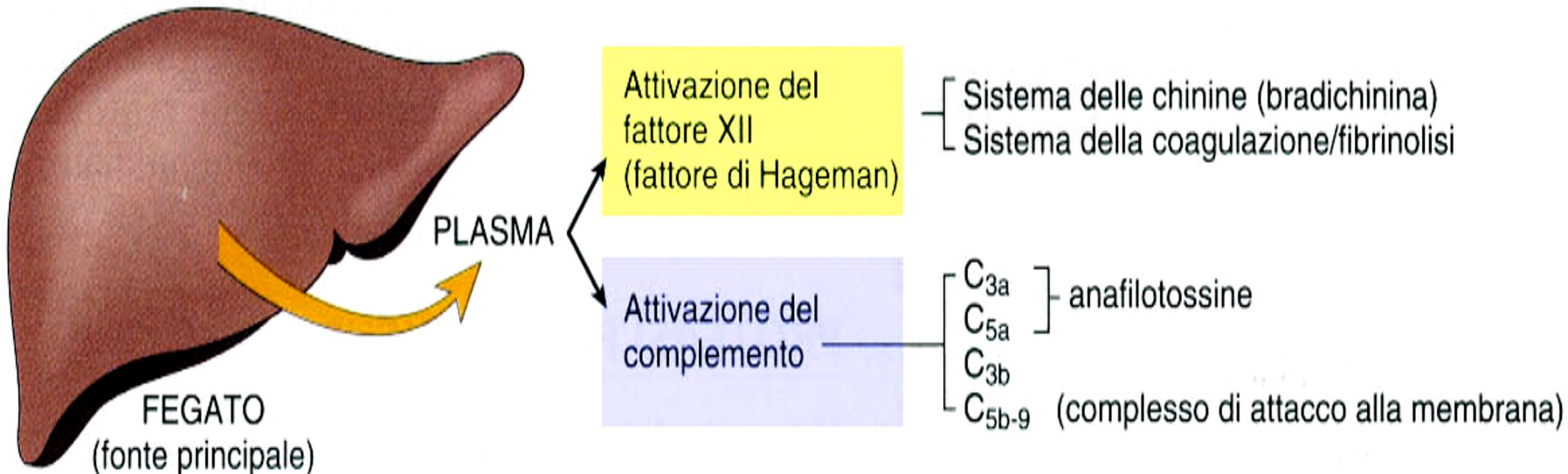
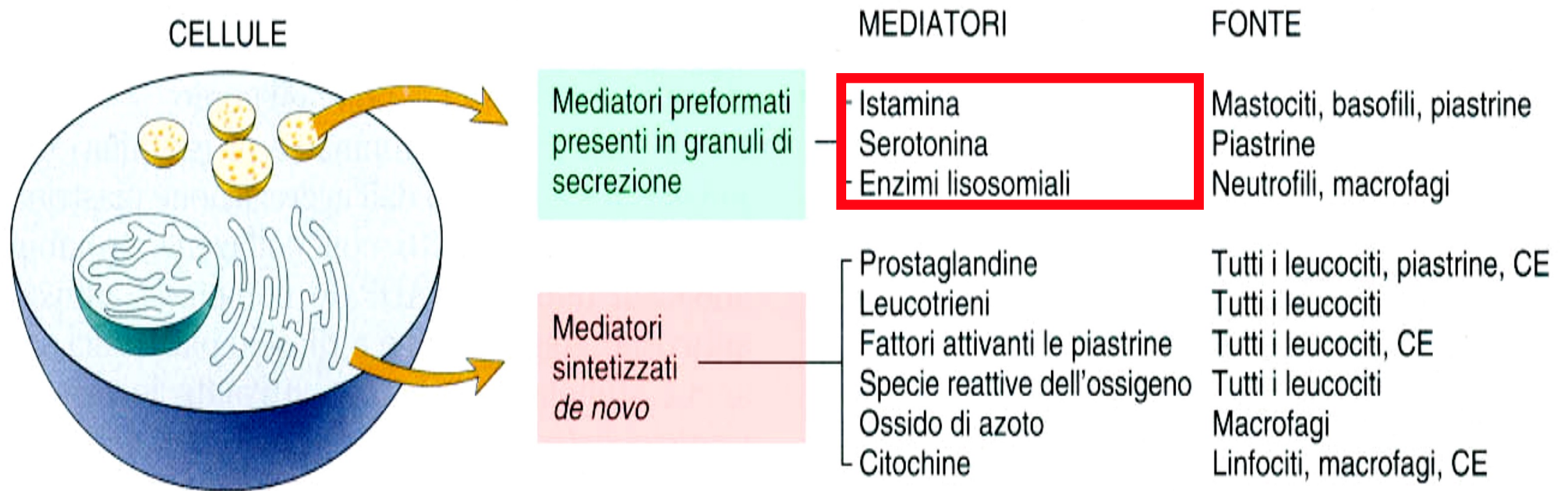
Nel tessuto infiammato ogni cellula è sottoposta ad una miriade di messaggi!



Come rispondono le cellule?

- MOVIMENTO
- SECREZIONE

I principali mediatori chimici dell' infiammazione



Mediatori preformati

Istamina
e serotonina

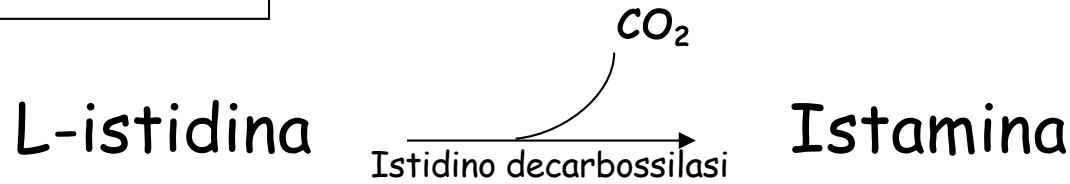
Vasodilatazione;
aumento della permeabilità vasale

Enzimi lisosomiali

Degradazione della membrana basale;
secrezione di muco a livello bronchiale;
attivazione del complemento

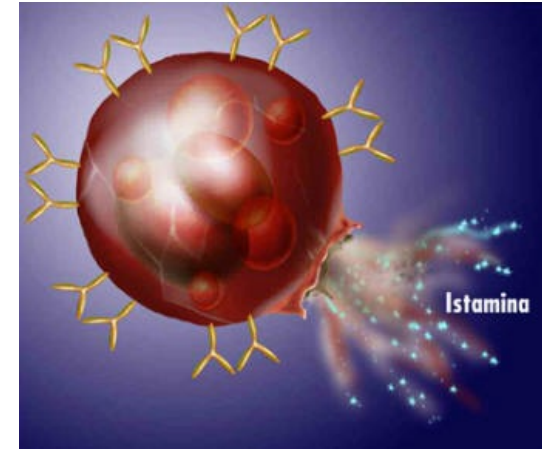
Amine vasoattive : Istamina
Serotonina

ISTAMINA

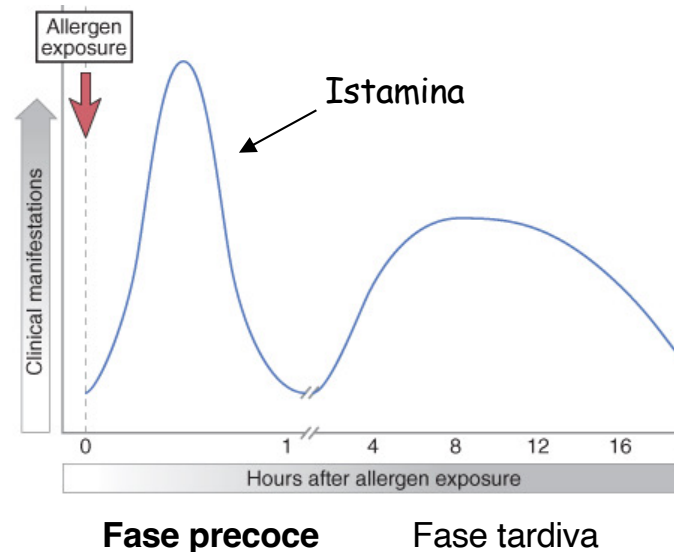


inibizione da parte dei glucocorticoidi

Prodotta da : Mastociti
Basofili
Piastrine



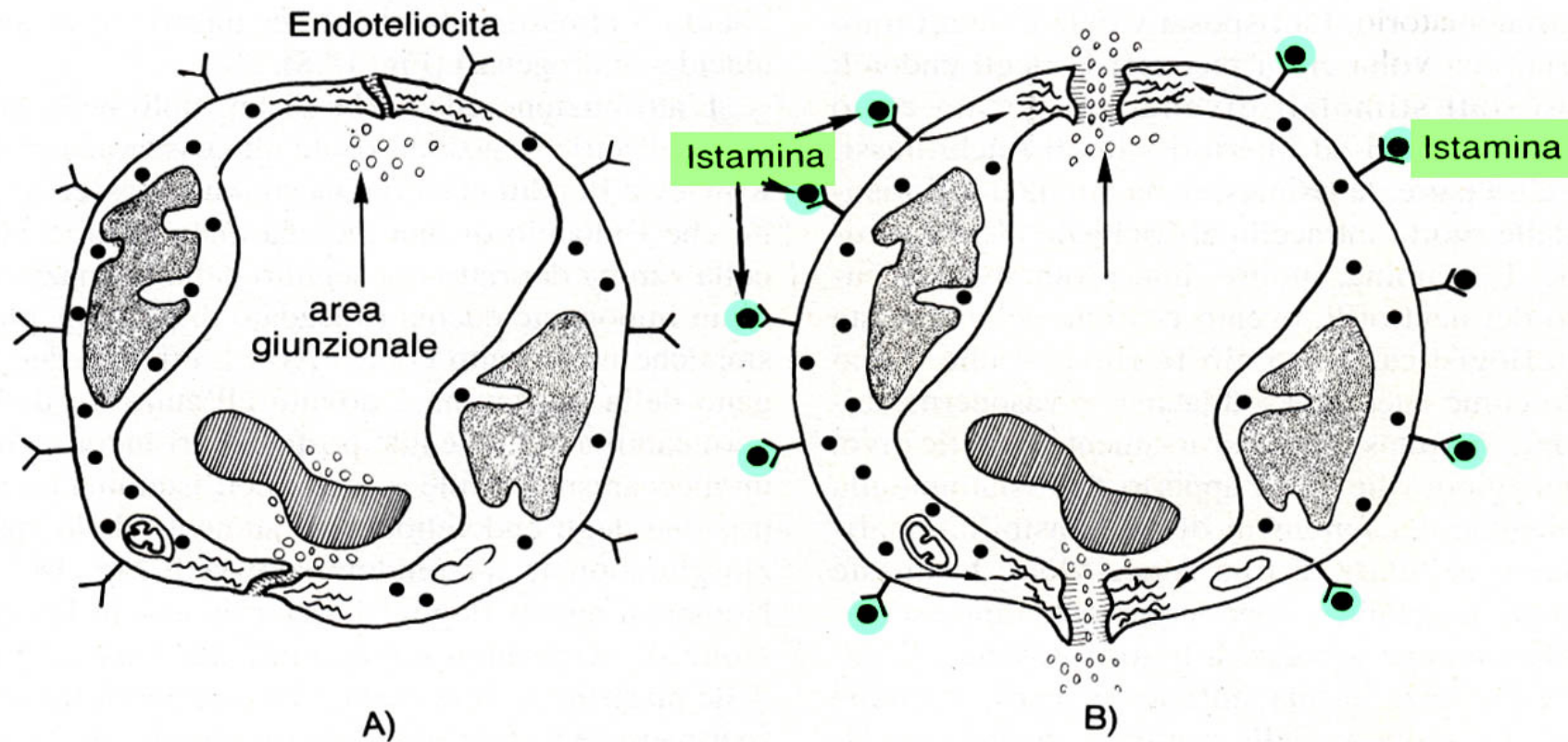
Svolge un ruolo nelle fasi più precoci dell' infiammazione regolando il calibro e la permeabilità vasale



Viene rapidamente degradata ad opera di enzimi proteolitici!

A livello del microcircolo l'istamina agisce sulle:

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



- Cellule muscolari lisce determinandone il rilassamento e quindi **VASODILATAZIONE**

Recettori dell' istamina

Tabella 6.1. Principali effetti conseguenti alla stimolazione dei recettori H1 e H2

H1	H2	H1 e H2
Costrizione della muscolatura liscia prevalentemente di quella bronchiale. Aumento della permeabilità vascolare.	Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare. Secrezione di muco da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio.	Vasodilatazione. Ipotensione.

Recettori dell' istamina

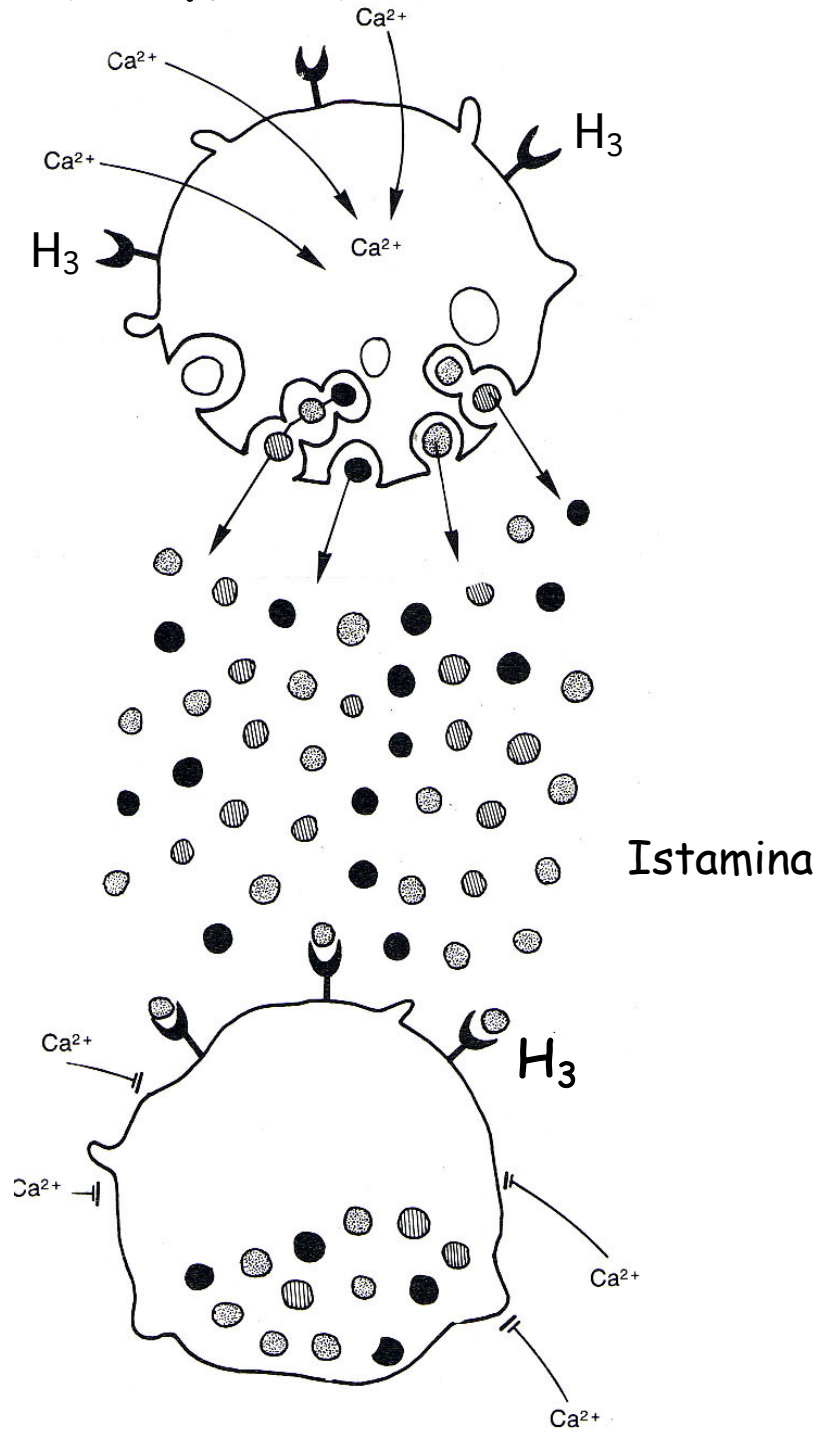
Tabella 6.1. Principali effetti conseguenti alla stimolazione dei recettori H1 e H2

H1	H2	H1 e H2
Costrizione della muscolatura liscia prevalentemente di quella bronchiale. Aumento della permeabilità vascolare.	Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare. Secrezione di muco da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio.	Vasodilatazione. Ipotensione.

Recettori H3

- Inibizione del rilascio e della sintesi di istamina

Effetto di automodulazione dell'istamina



I principali mediatori chimici dell' infiammazione



Mediatori di nuova sintesi

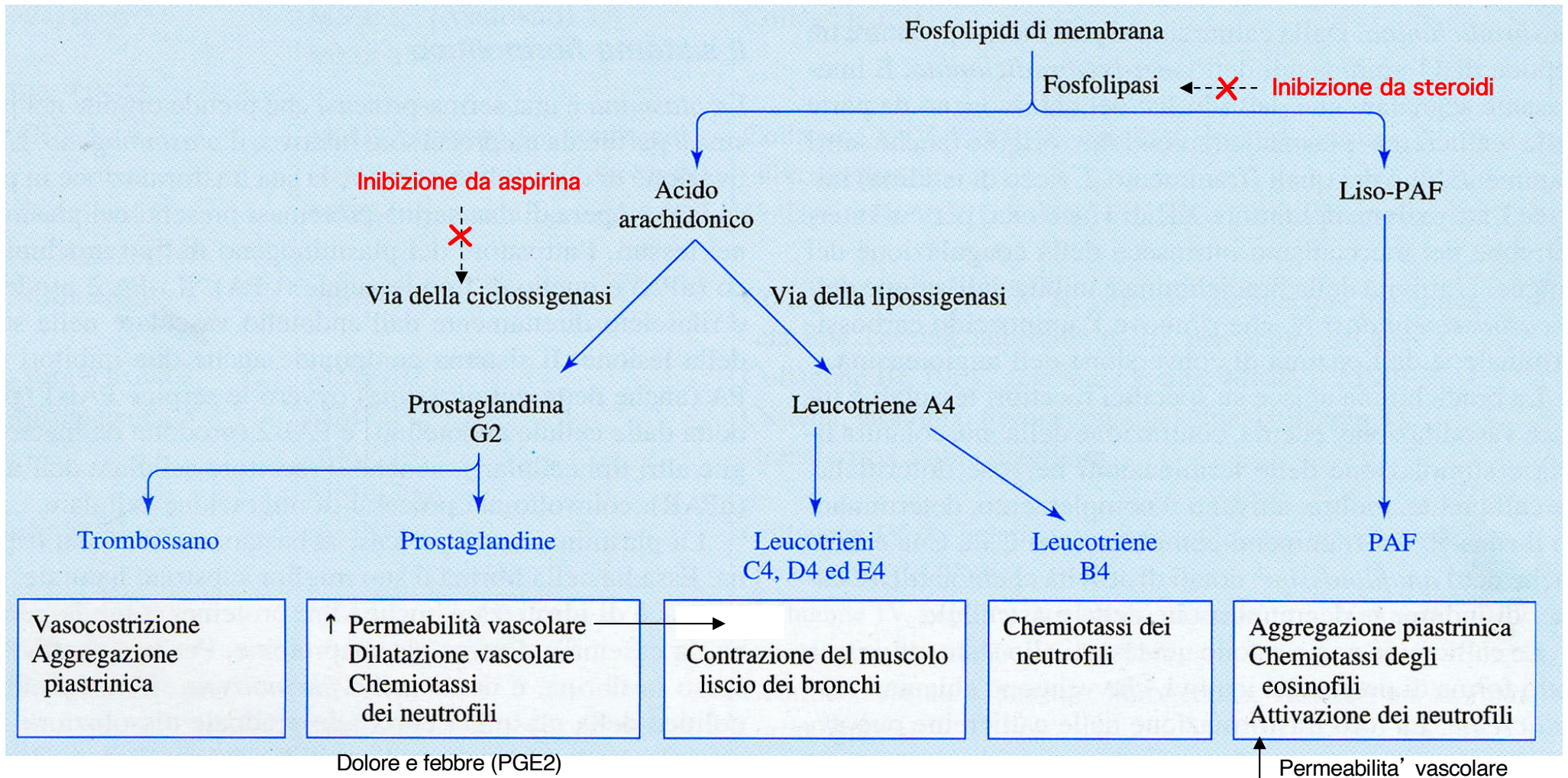
Mediatori lipidici

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

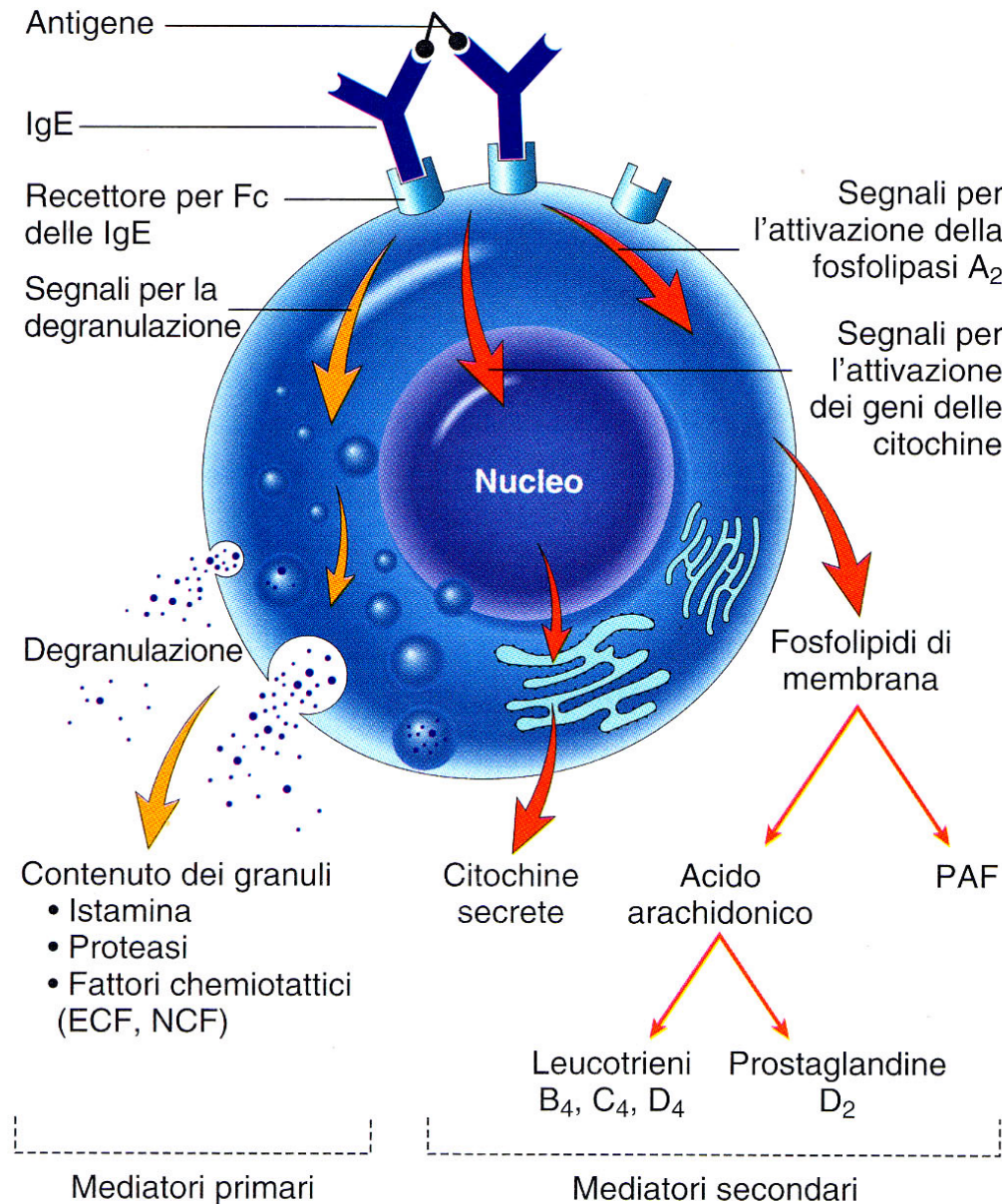
Mediatori di nuova sintesi:

METABOLITI DELL' ACIDO ARACHIDONICO

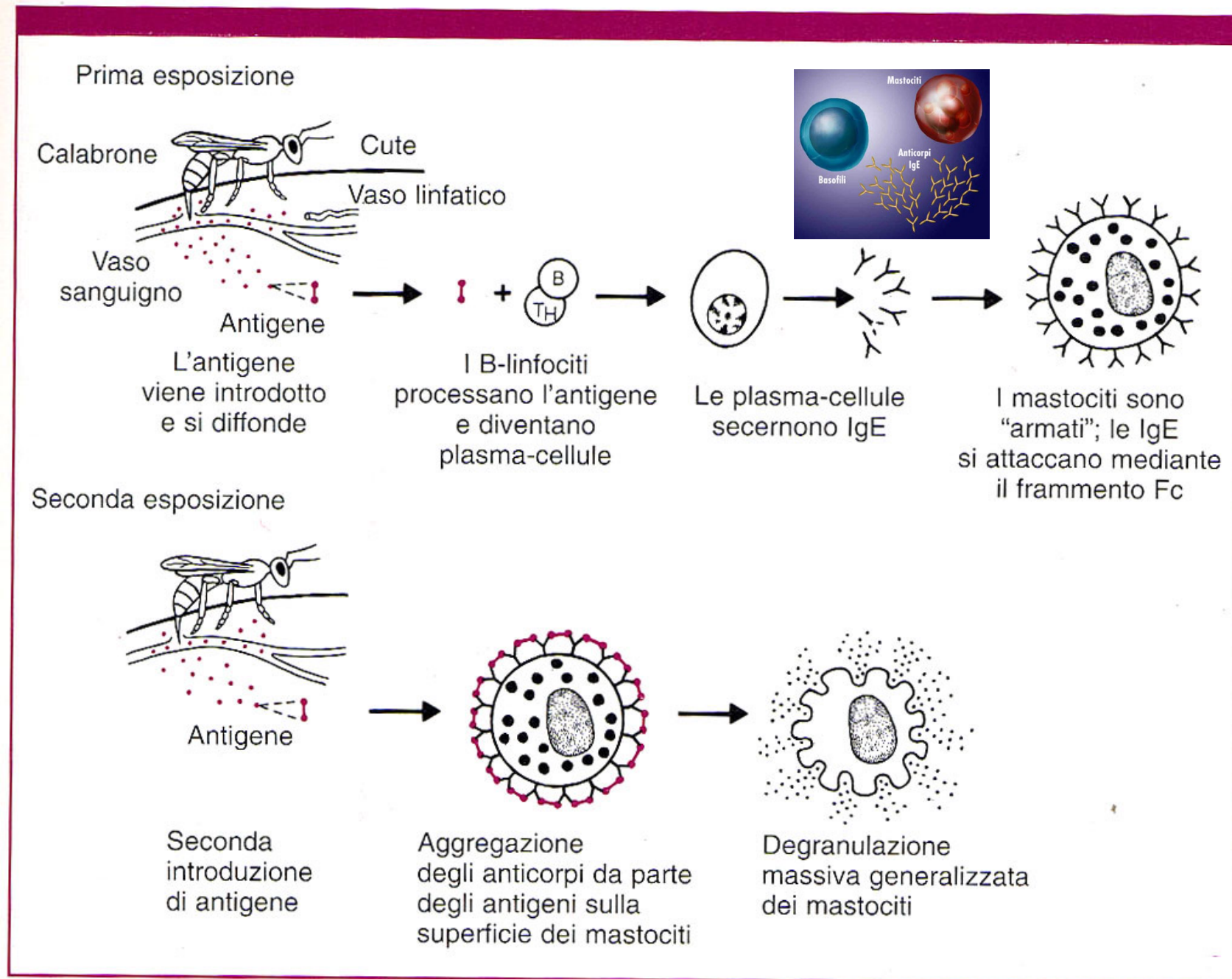
L'acido arachidonico è presente a livello dei lipidi di membrana in particolare di mastociti, piastrine e macrofagi



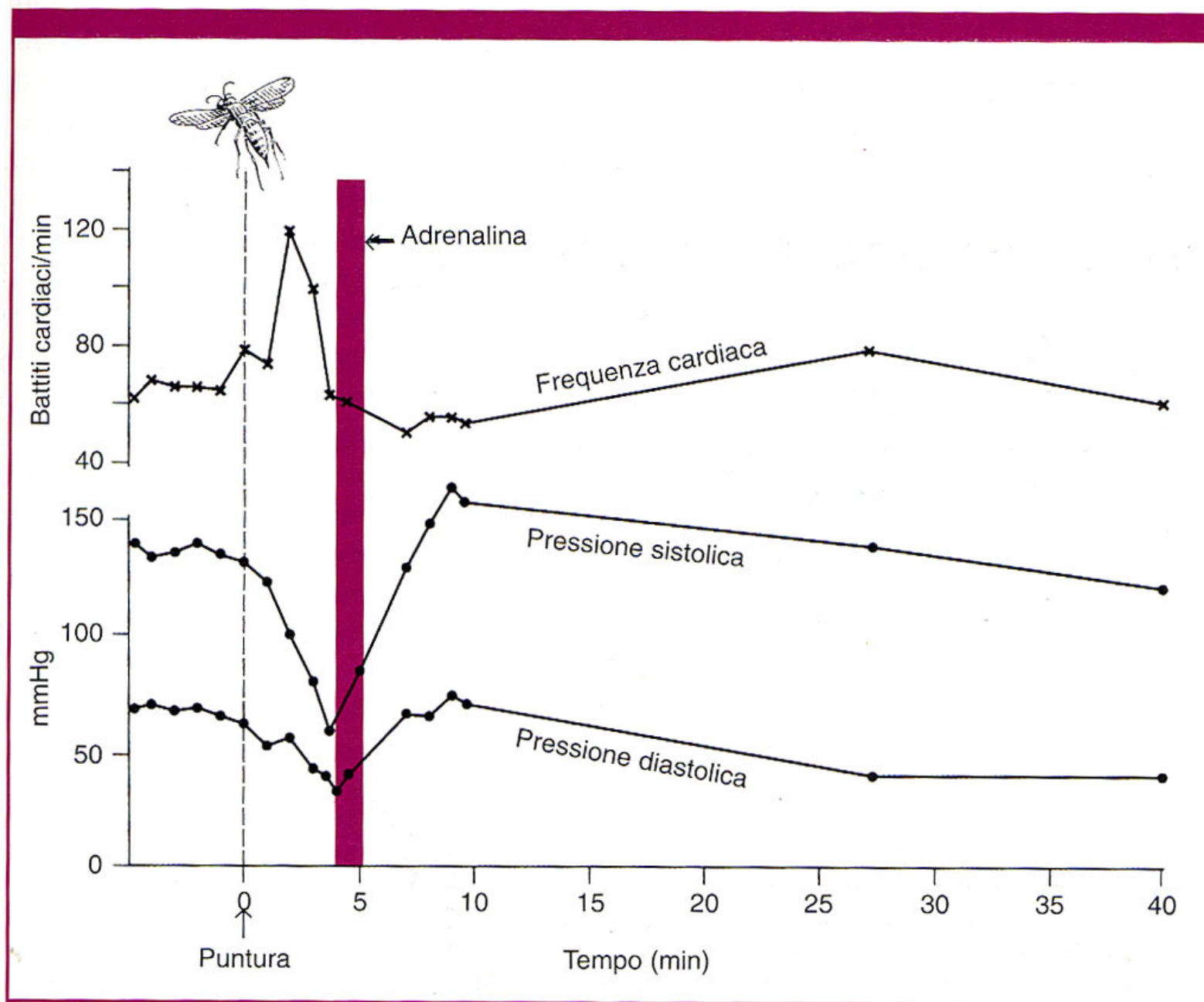
I MASTOCITI: mediatori cellulari della reazione allergica



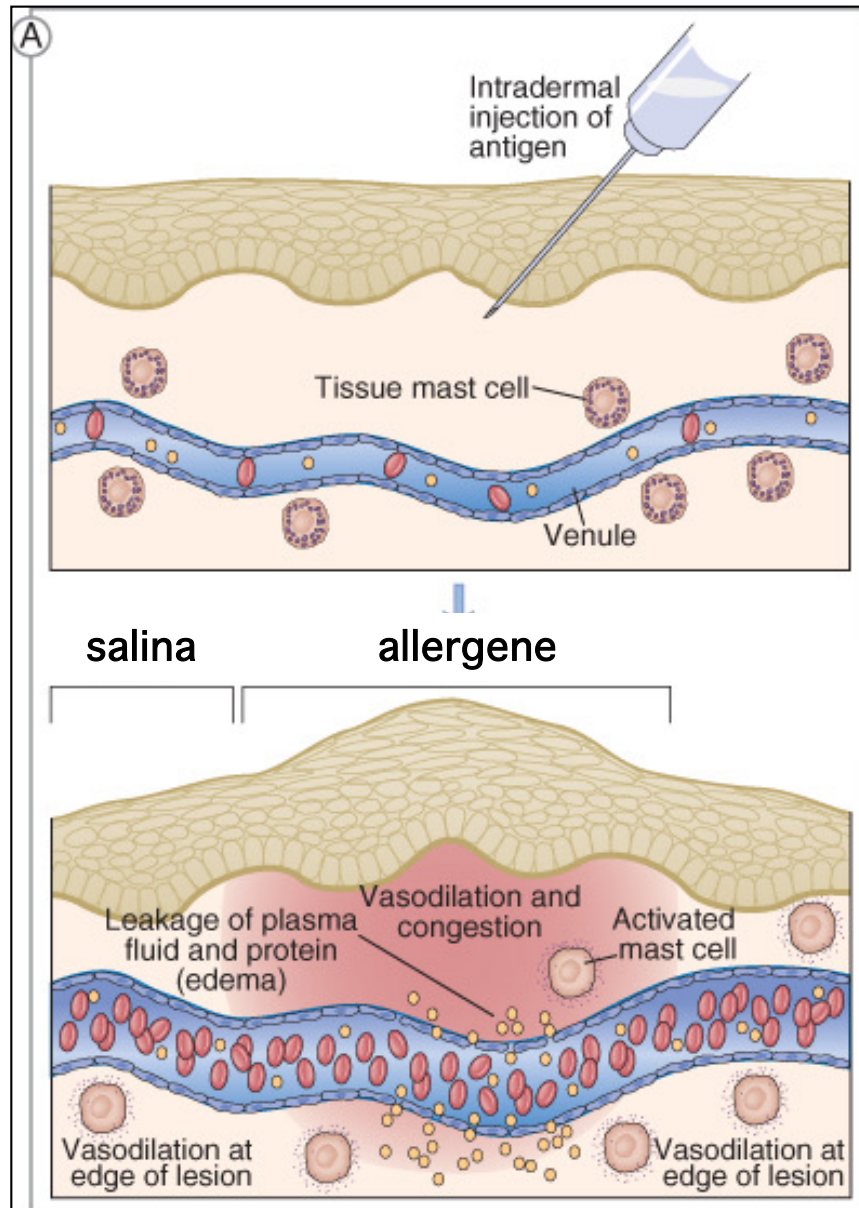
Il meccanismo dell'anafilassi innescata da puntura d'insetto



Effetti dello shock ANAFILATTICO causato da puntura d'insetto



La reazione ponfo-eritematosa



I principali mediatori chimici dell'inflammazione



L' Ossido d' azoto

L'ossido d' azoto (NO) è una molecola gassosa costituita da un atomo di ossigeno e uno di azoto ad azione inquinante relativamente tossica per l'organismo.

Viene prodotto in natura da numerosi tipi cellulari e si genera artificialmente nelle emissioni degli impianti fissi di combustione e del traffico motorizzato. Esso rappresenta il 98% circa dei prodotti emessi dallo scarico di un motore a scoppio.

Recentemente numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che il gas non è solo un prodotto di rifiuto, ma è implicato in diversi processi biologici.

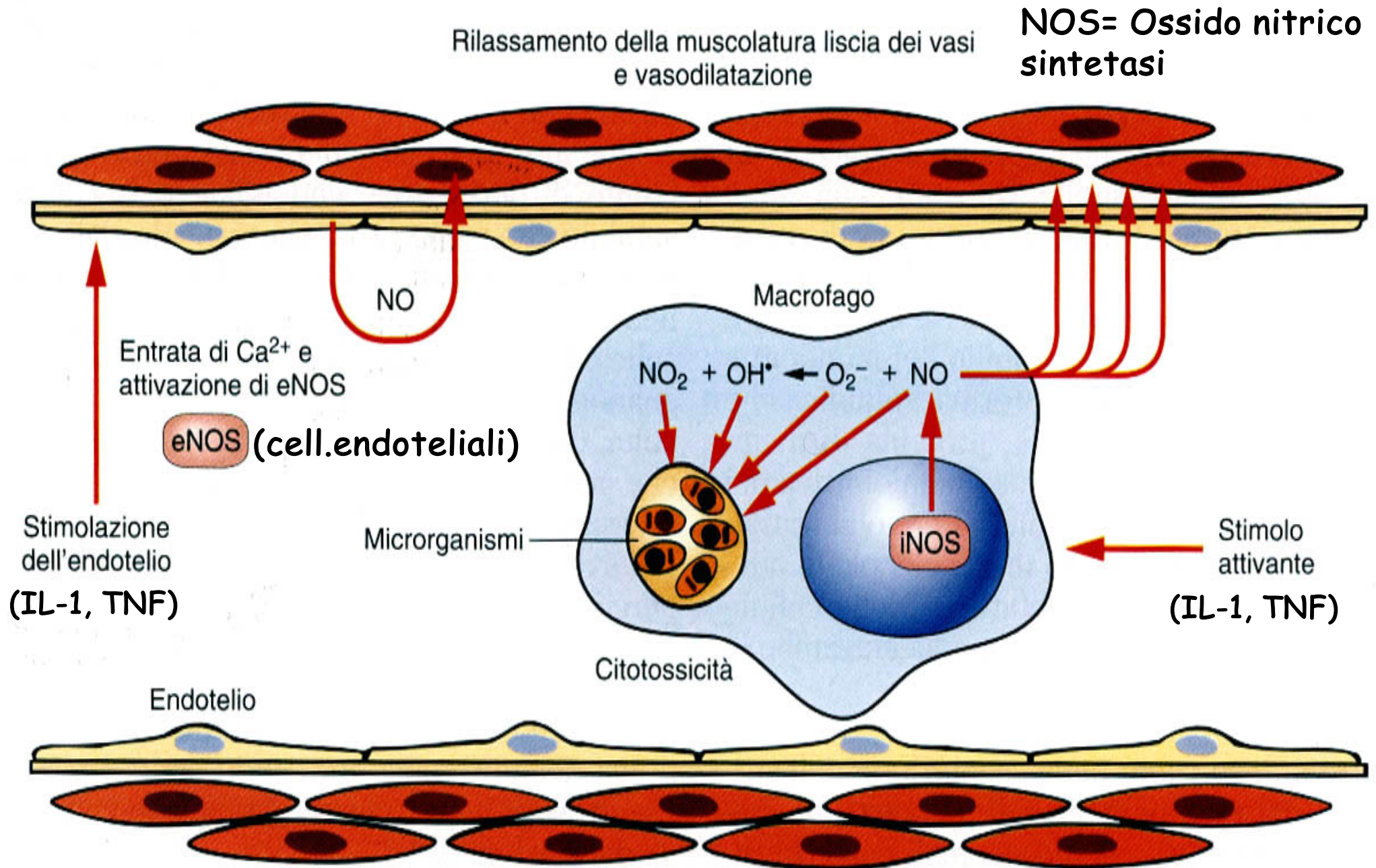


Nell'organismo l' NO si produce a partire dall' aminoacido *L-Arginina* che viene convertito in *L-Citrullina* per azione degli enzimi *Nos* (*ossido nitrico sintetasi*).

Esistono due tipi di enzimi NOS:

- a) **costitutivo o c-Nos** (di cui esistono due isoforme, l'endoteliale o e-Nos e la neuronale o n-Nos). L' enzima è Ca^{++} dipendente, si attiva in relazione a stimoli emodinamici e in genere produce basse quantità di NO.
- b) **inducibile o i-Nos** (esiste un' unica isoforma la cui sintesi è indotta dopo stimolazione cellulare). L' enzima è Ca^{++} indipendente, correlato a fattori immunologici e può produrre grandi quantità di NO.

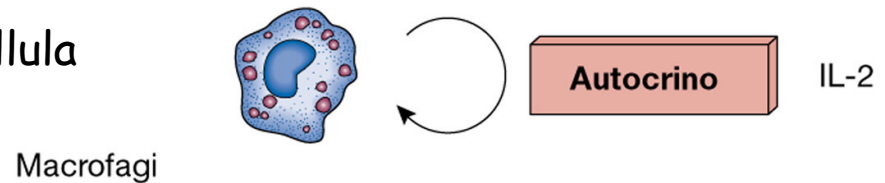
Funzioni dell' NO nell' infiammazione



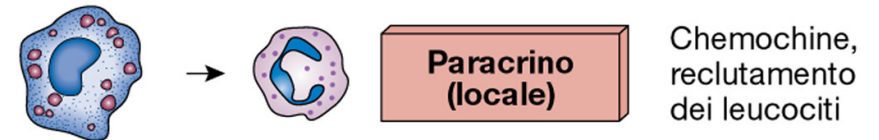
MEDIATORI DI NUOVA SINTESI: LE CITOCHINE

- Le **CITOCHINE** sono piccole glicoproteine secrete in massima parte dai leucociti in risposta a stimoli antigenici e flogistici.
- Funzionano da messaggeri intercellulari regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.
- Le citochine agiscono legandosi a recettori specifici e la loro azione può essere:

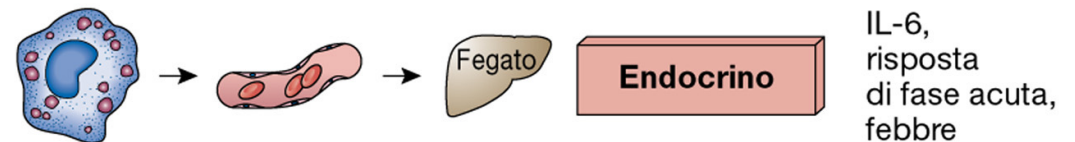
AUTOCRINA, quando agisce sulla stessa cellula che l'ha prodotta



PARACRINA, quando agisce su cellule vicine

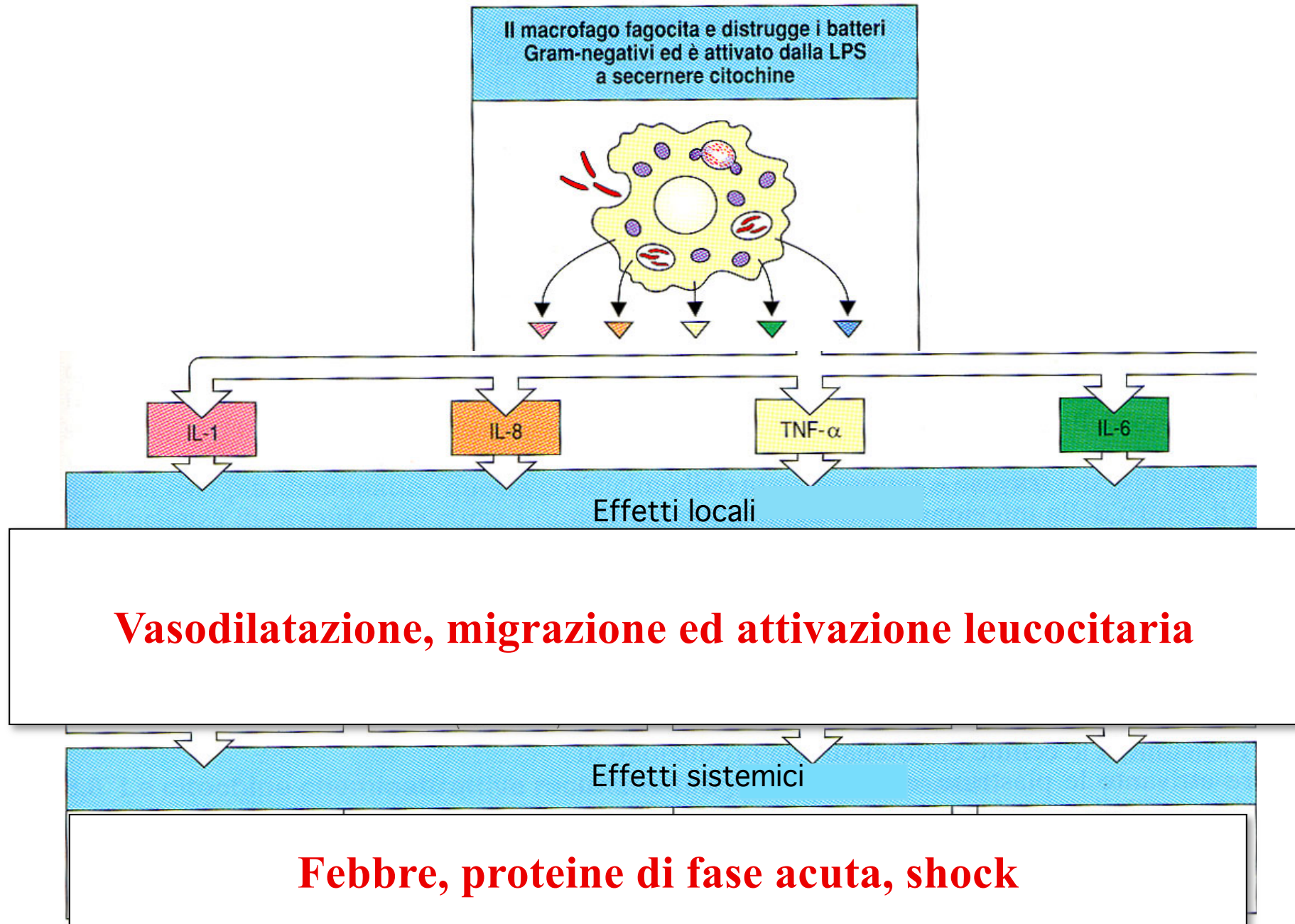


ENDOCRINA, quando agisce su cellule distanti



Mediatori di nuova sintesi:

LE CITOCHINE INFIAMMATORIE



Cinetica di sintesi delle citochine pro-infiammatorie

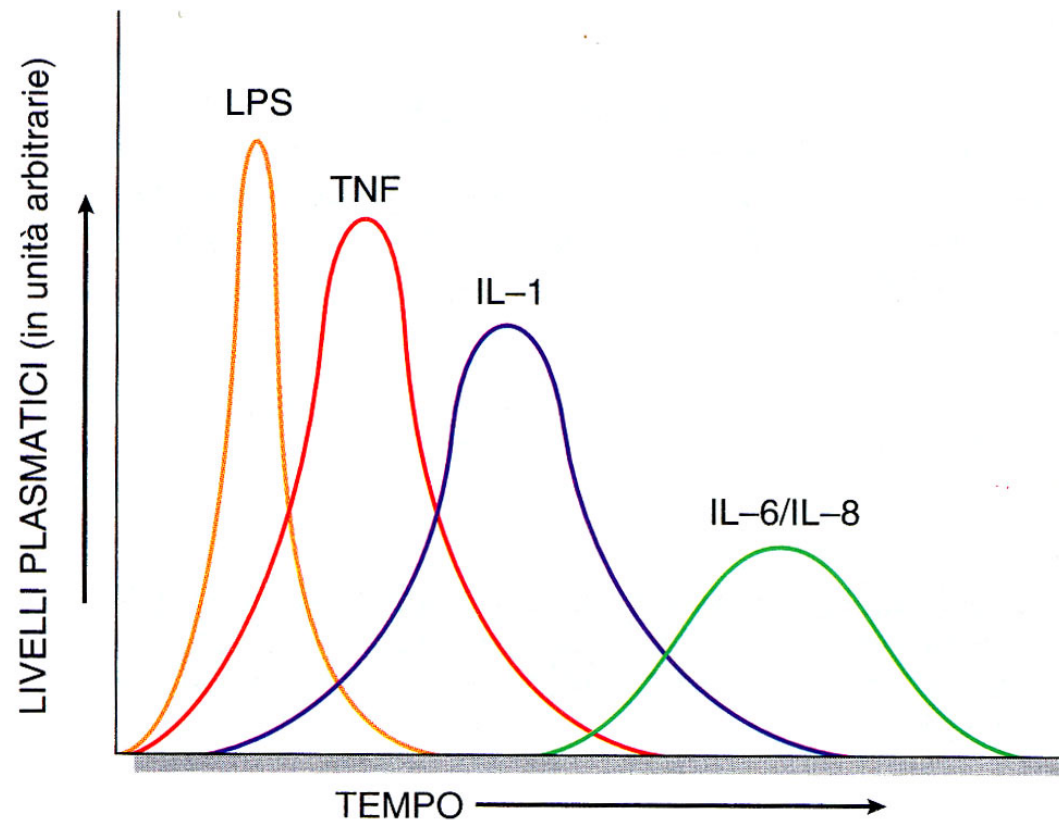


Figura 5-20. Cascata di citochine nella sepsi. Dopo il rilascio del lipopolisaccaride (LPS), vengono secreti ad onde successive il fattore di necrosi tumorale (TNF), interleucina 1 (IL-1) e IL-6. (modificato da Abbas AK et al: Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

OPIS

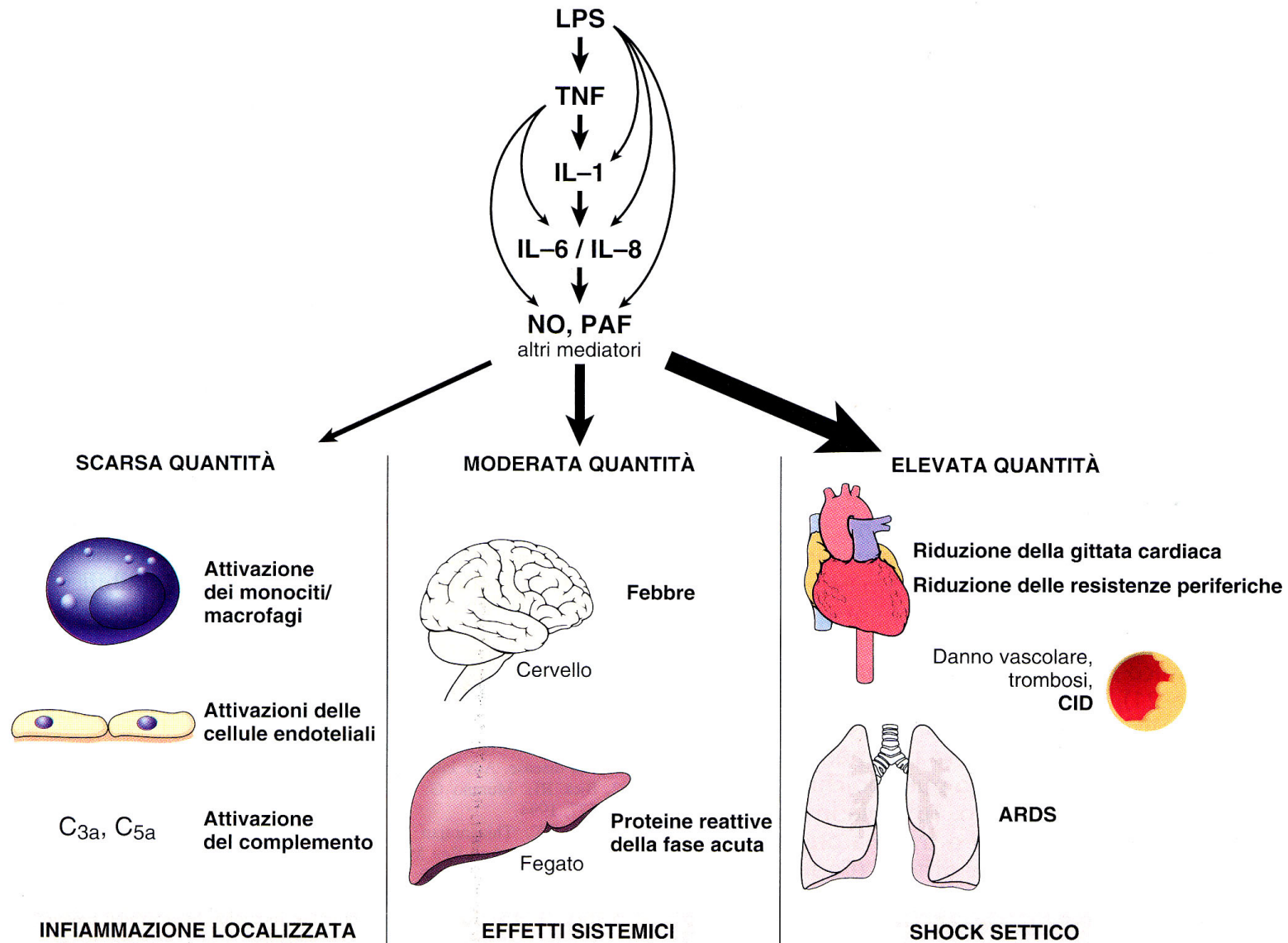
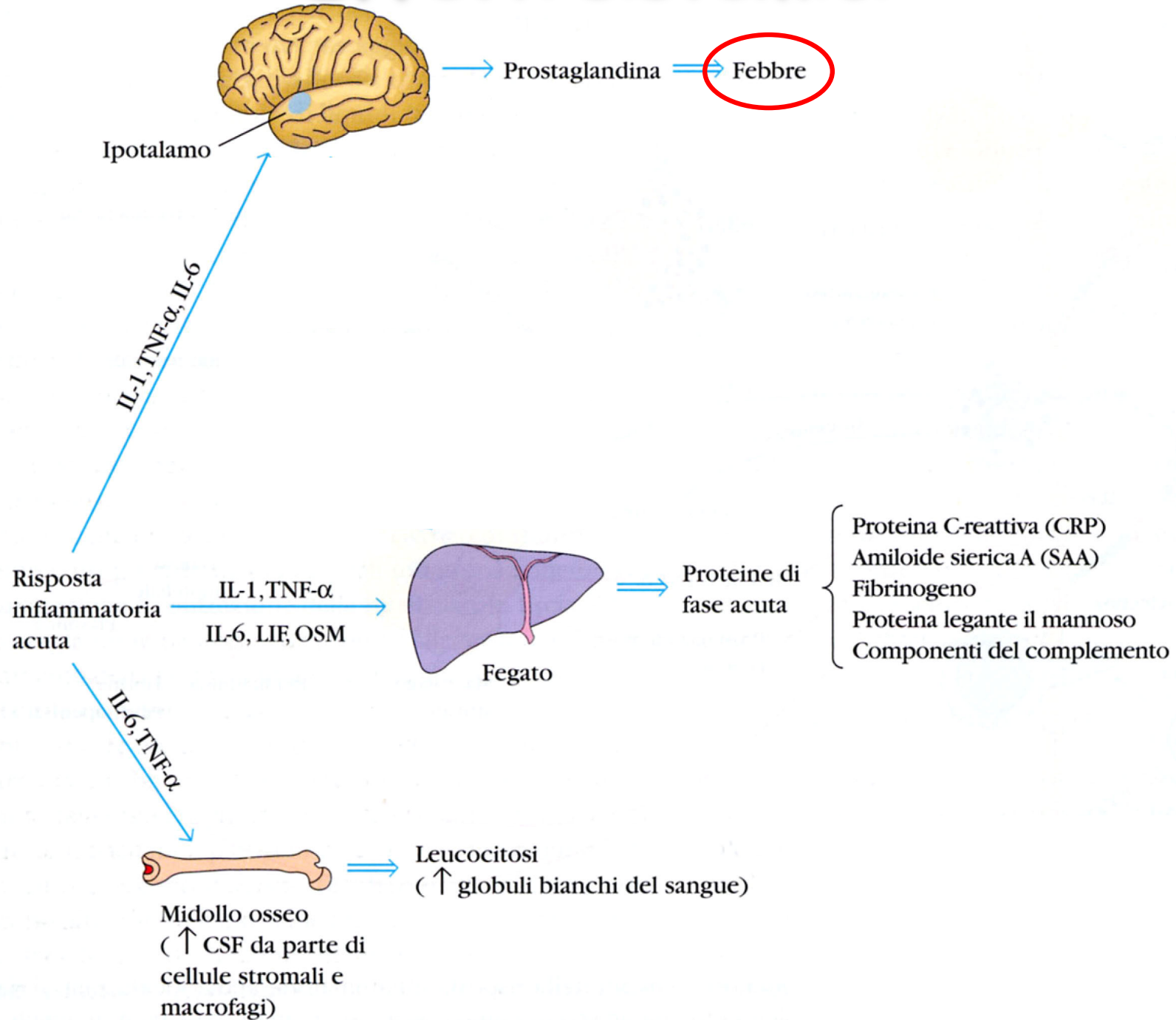
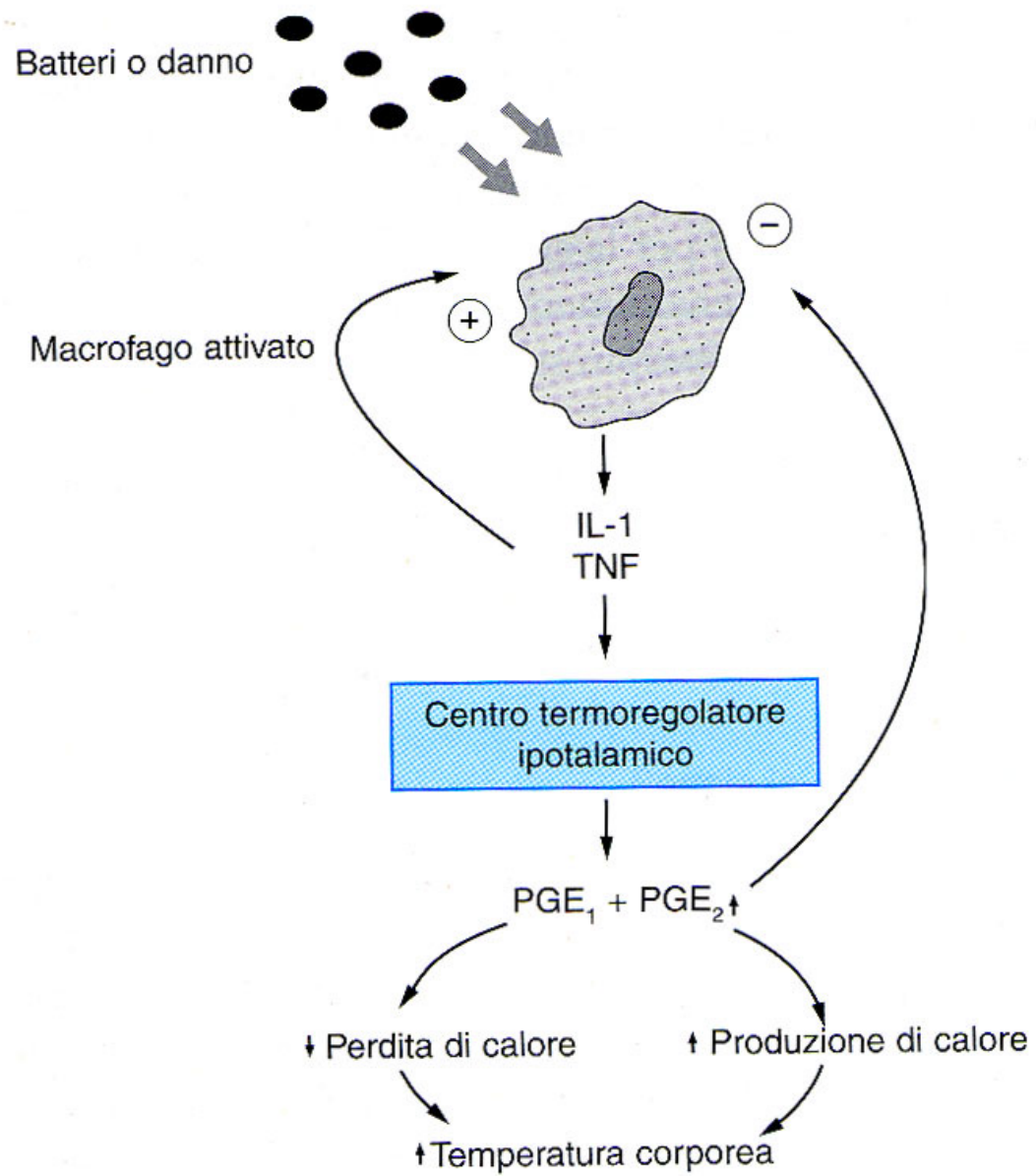


Figura 5-21. Effetti del lipopolisaccaride (LPS) e delle molecole effettrici secondariamente indotte. LPS dà inizio alla cascata di citochine situate a valle, descritta nella Figura 5-20. Inoltre, come indicato, LPS e altri fattori possono stimolare direttamente la produzione di citochine. Gli effettori secondari importanti comprendono l'ossido d'azoto (NO) e il fattore di attivazione piastrinico (PAF). In scarsa quantità, si manifestano solo effetti infiammatori locali. A quantità intermedie, oltre agli effetti vascolari locali, si verificano effetti sistemici. A concentrazioni elevate, si osserva la sindrome da shock settico. CID, coagulazione intravascolare disseminata, ARDS, sindrome da deficit respiratorio dell'adulto (Modificato da Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

Effetti sistemici

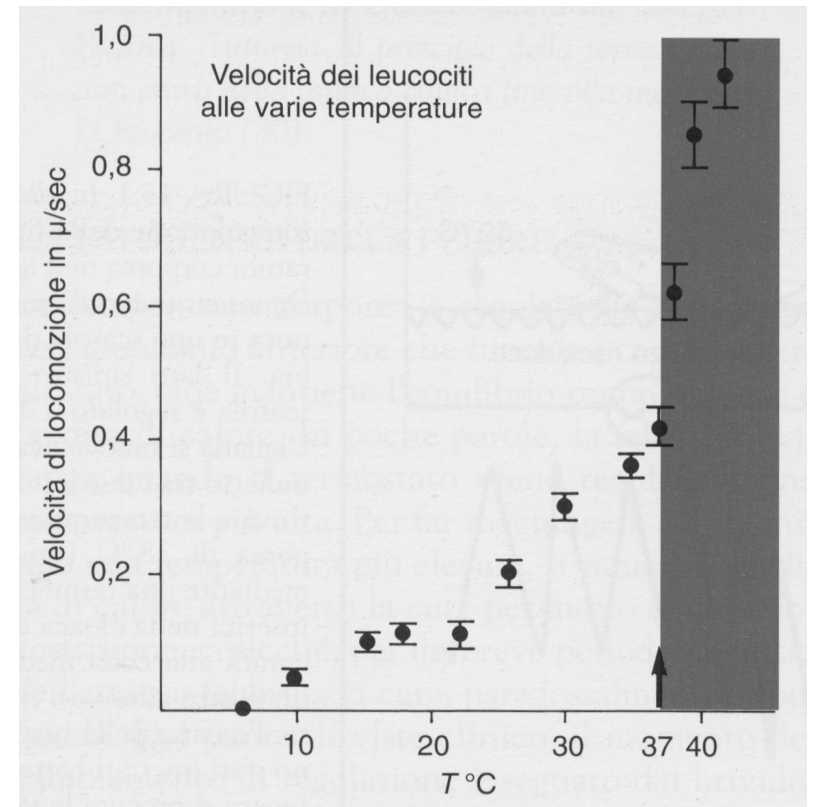




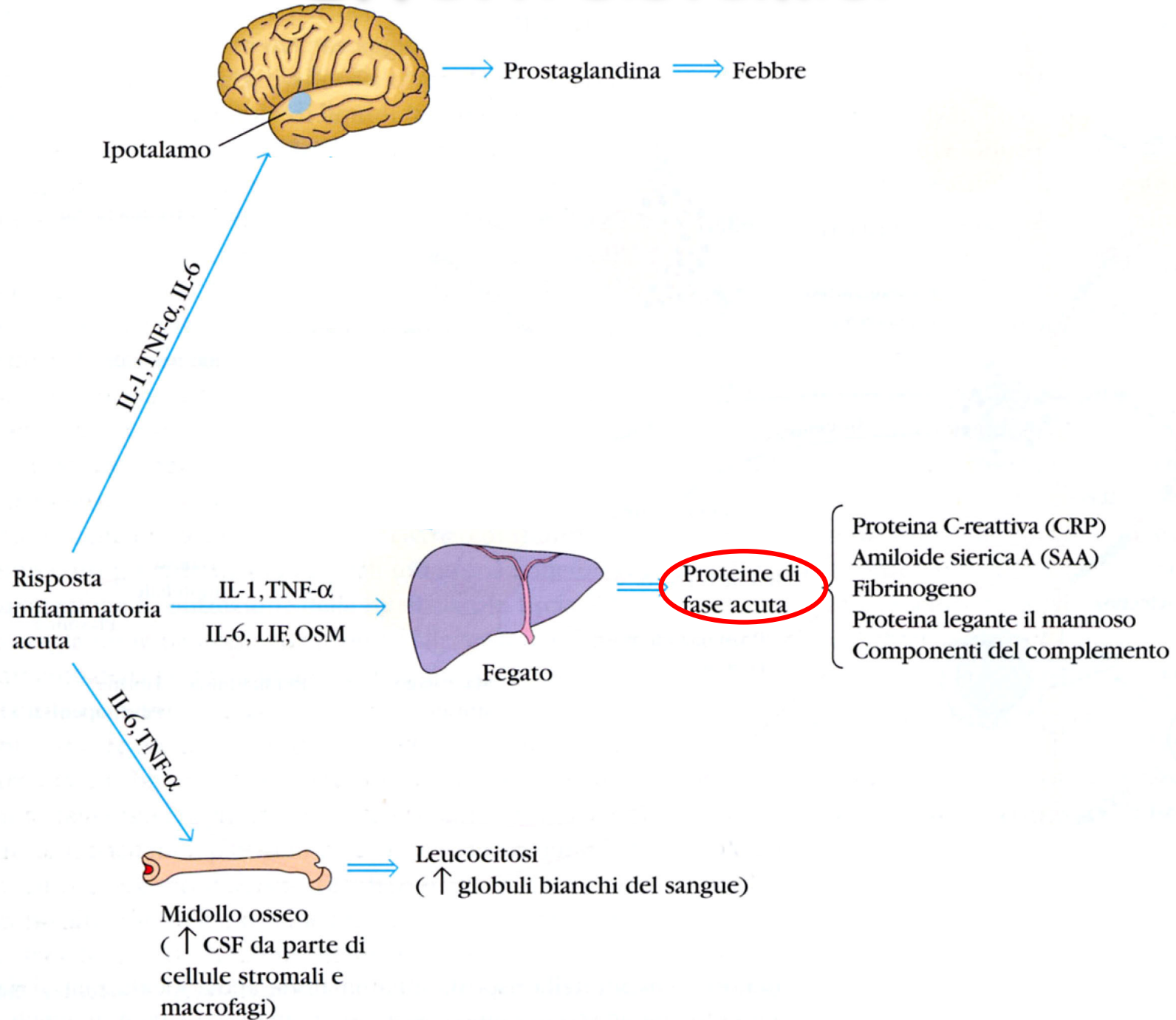
Il meccanismo della febbre.

A cosa serve la febbre?

- Aumento della mobilità leucocitaria
- Aumento del metabolismo cellulare

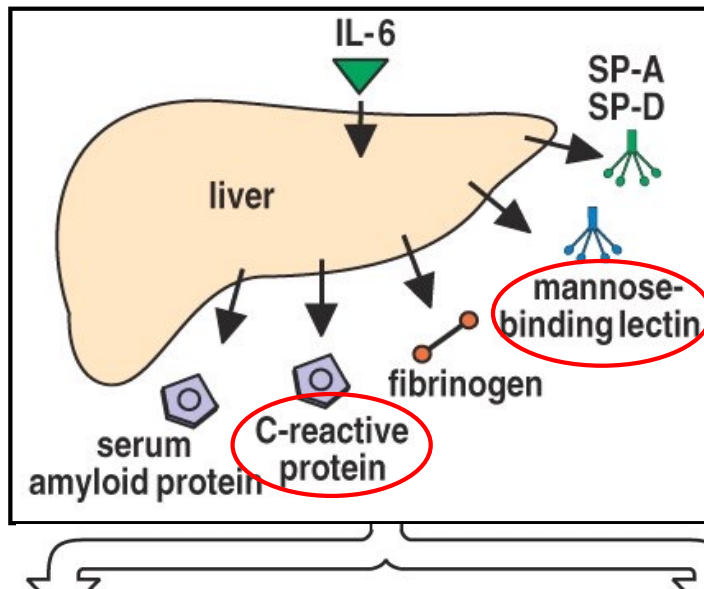


Effetti sistemici



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)*.

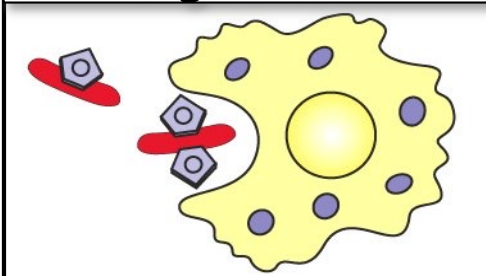


MBL=lectina legante il mannosio

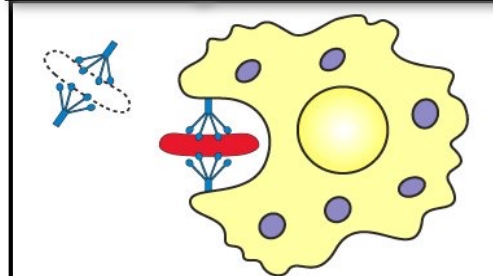
PCR=proteina C reattiva

Agisce su componenti del complemento attivandoli
Può anche legare lipidi presenti sulla parete batterica

La PCR facilita la
fagocitosi



La MBL facilita la
fagocitosi



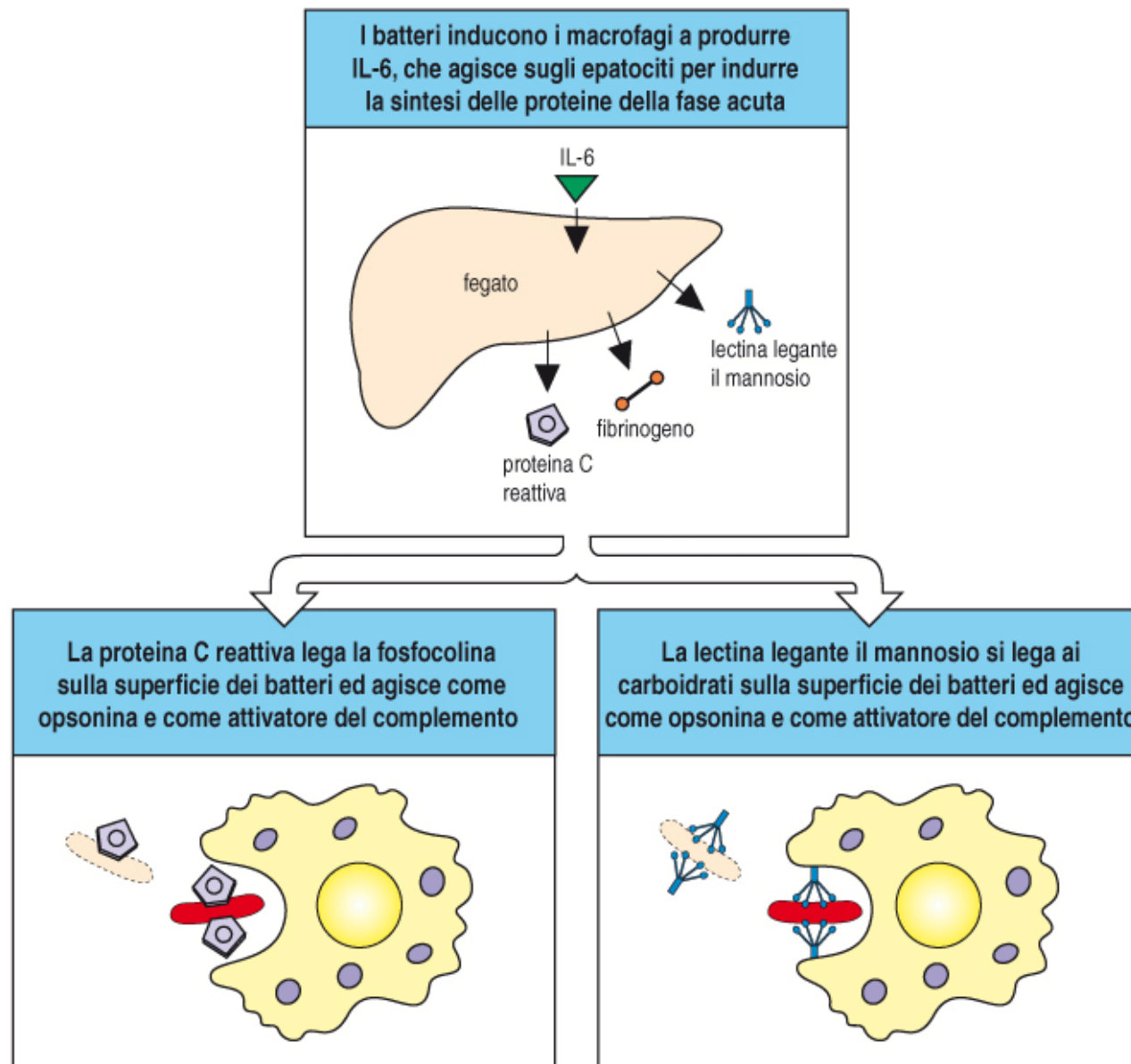


Figura 2.38 La risposta della fase acuta aumenta la quantità di molecole di riconoscimento dell'immunità innata. Le proteine della fase acuta vengono prodotte dal fegato in risposta alle citochine rilasciate dai fagociti in presenza di batteri. Nell'uomo comprendono la proteina C reattiva, il fibrinogeno e la lectina legante il mannosio. Sia la proteina C reattiva che la lectina legante il mannosio si legano a specifiche strutture presenti sulla superficie dei batteri ma non sulle cellule umane. Legandosi alla superficie dei batteri, queste proteine agiscono come opsonine e attivano il complemento, facilitando la fagocitosi e la lisi diretta del batterio tramite l'attivazione del complemento.

SIGNIFICATO ED UTILITA' DELLE PROTEINE DELLA FASE ACUTA NELLA CLINICA

*Le Proteine di Fase Acuta (*PFA*) mettono in evidenza un qualsiasi danno tissutale altrimenti non rilevabile

*inducono il clinico a cercare:

le cause, il tempo di insorgenza di questo stato di malattia, la sua durata e la sua estensione.

*La PAF più utilizzata nella pratica clinica è la *Proteina C reattiva* perché

-è normalmente presente in minime quantità

-la sua risposta è pronta e sensibile

-non va in contro a processi di sequestro e degradazione locali

quindi 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 ad elevati o anche a modici innalzamenti)

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

La PCR aumenta nei traumi (fratture, interventi chirurgici, ustioni)

L' aumento si riscontra già nella 6^a-8^a ora, raggiungono 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 di PCR o 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

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

Velocità di EritroSedimentazione (VES)

Se il sangue periferico prelevato è reso incoagulante e lasciato in una provetta, i suoi globuli rossi tendono a sedimentare spontaneamente.

Già gli antichi greci osservarono che gli eritrociti del sangue periferico di persone gravemente ammalate sedimentavano al fondo del contenitore più rapidamente degli eritrociti del sangue di persone normali con formazione di un deposito scuro chiamato “bile nera”

La determinazione della VES , è stata introdotta come test clinico negli anni '20 ed è da considerare un test diagnostico aspecifico ed indiretto di presenza di risposta della fase acuta.

Durante la fase acuta aumenta nel plasma la quantità di proteine ad alto peso molecolare, soprattutto fibrinogeno, molecola lunga ed asimmetrica ed in parte anche molecole poco simmetriche come le globine, che fanno aumentare la velocità di sedimentazione delle emazie.

Poiché il tempo di risposta del fibrinogeno è di 24-48 ore dall'inizio dell'infiammazione, l'aumento della VES non coincide con l'insorgenza del processo patologico ma solo dopo questo tempo di latenza e tenderà a normalizzarsi alcuni giorni dopo l'effettiva regressione della fase acuta.

I valori normali della VES variano in rapporto all'età ed al sesso

1-3 mm in 1 ora per l'uomo

4-7 mm in 1 ora per la donna con un incremento durante le mestruazioni.

I bambini tendono ad avere valori più alti del normale, anche superiori a 20.

I fattori analitici che possono far variare o falsare la VES.

L'eccessiva quantità d'anticoagulante (citrato di sodio) rallenta la sedimentazione.

Come già accennato (Legge di Stokes), la temperatura ambiente deve essere di 18-20° C: temperature superiori aumentano, le inferiori rallentano e quindi se il sangue è stato conservato in frigorifero deve essere riportato a temperatura ambiente prima di eseguire la prova.

Comunque il sangue deve essere utilizzato entro le due ore dal prelievo e non deve essere emolizzato e deve essere accuratamente risospeso prima di montarlo in provette per evitare fenomeni di aggregazione.

La pipetta deve essere asciutta e messa in posizione perfettamente verticale perché l'umidità e l'inclinazione fanno aumentare la VES.

La VES e' un indice aspecifico di malattia e non costituisce nemmeno un indice specifico di fase acuta.

INFATTI L' AUMENTO DELLA VES SI HA PER:

Patologie infettive	Processi infiammatori non infettivi	Processi necrotici	Neoplasie	Altri processi patologici
------------------------	---	-----------------------	-----------	---------------------------------

batteriche virali micotiche sistemiche	Artrite reumatoide fratture Traumi Intervento chirurgico Ustioni Porpora anafilattoide Artrite acuta temporale Polimialgia reumatica	Infarto del miocardio Pancreatite acuta	Linfomi Leucemie Neuroblastomi Tumori metastatizzati	Anemie gravi Sindromi uremico-emolitiche Emorragie gastrointestinali Ipotiroidismo gravidanza
---	---	--	---	---

Velocità di eritrosedimentazione (VES)

Spesa: Bassa

Manuale o semi-automatico

Obiettivo del test è quello di misurare l'altezza di RBC sedimentati dopo un'incubazione, spesso di un'ora

Il sangue intero viene posto in un tubo cilindrico con segnali per definire l'altezza della colonna



RBC vengono lasciati sedimentare indisturbati dentro il tubo cilindrico

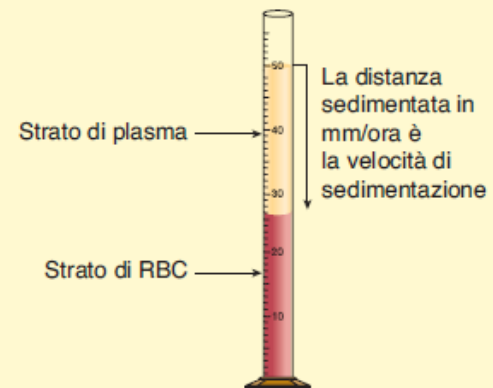
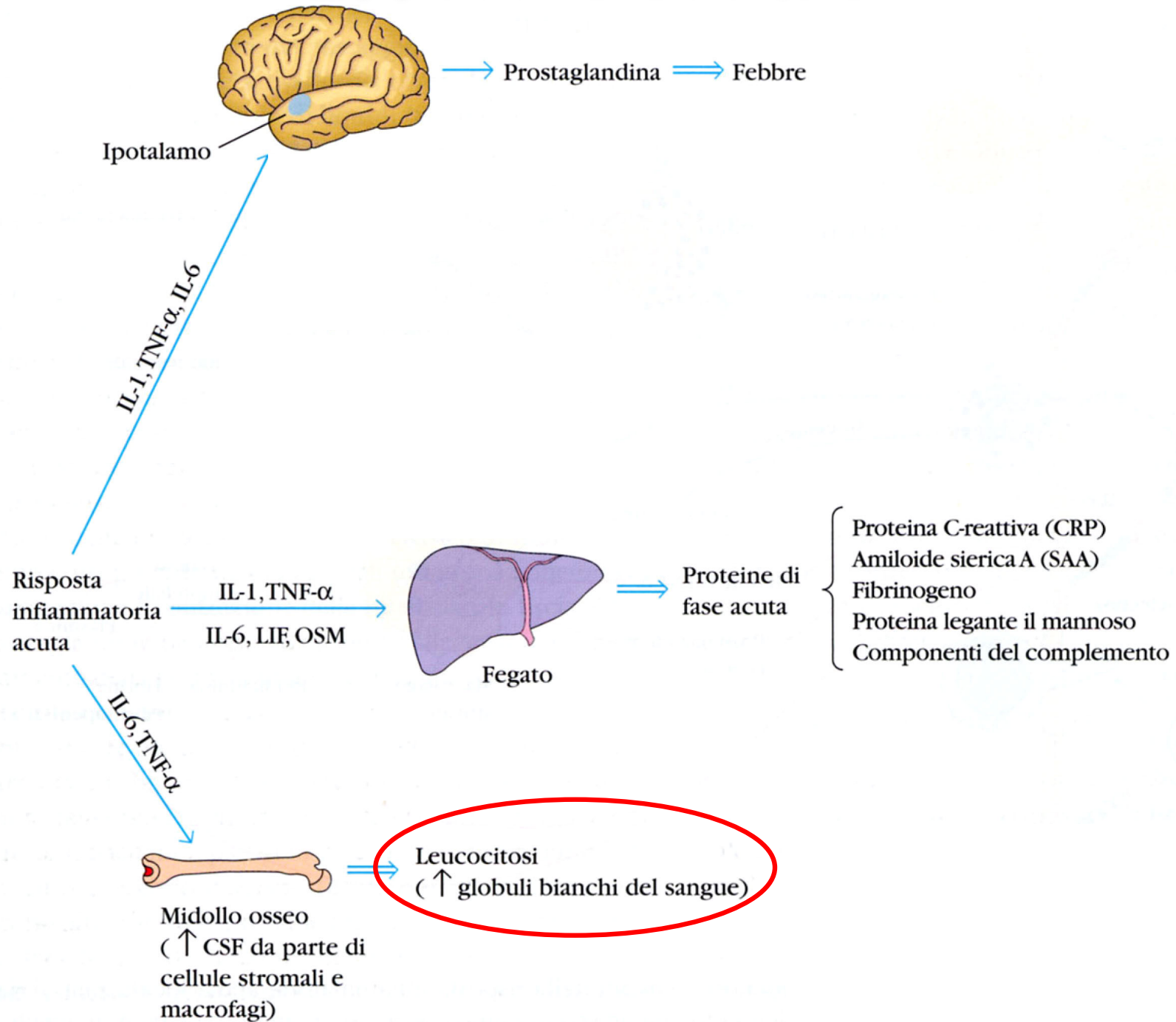


FIGURA 2-16

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

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

Conteggio delle cellule ematiche con contaglobuli automatizzato per la conta differenziale dei leucociti

Spesa: Bassa

Altamente automatizzato

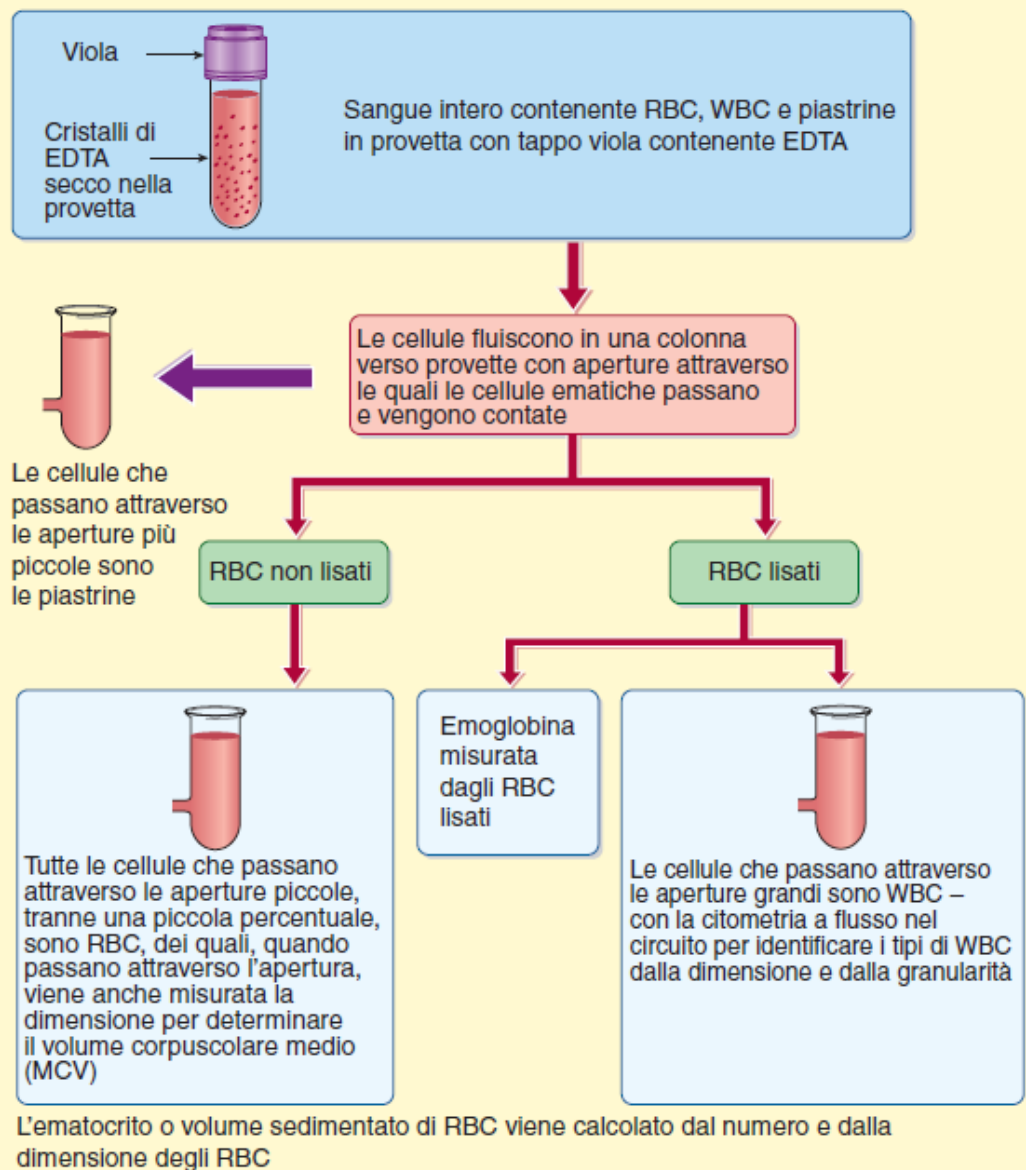


FIGURA 2-12



Michael Laposata
MEDICINA DI
LABORATORIO

Citometria a flusso per l'identificazione del tipo cellulare e definizione dei marcatori di superficie cellulare

Spesa: Alta

Trattamento prevalentemente manuale con strumentazione

Per l'identificazione del tipo di cellule

Per la valutazione dei marcatori di superficie cellulare

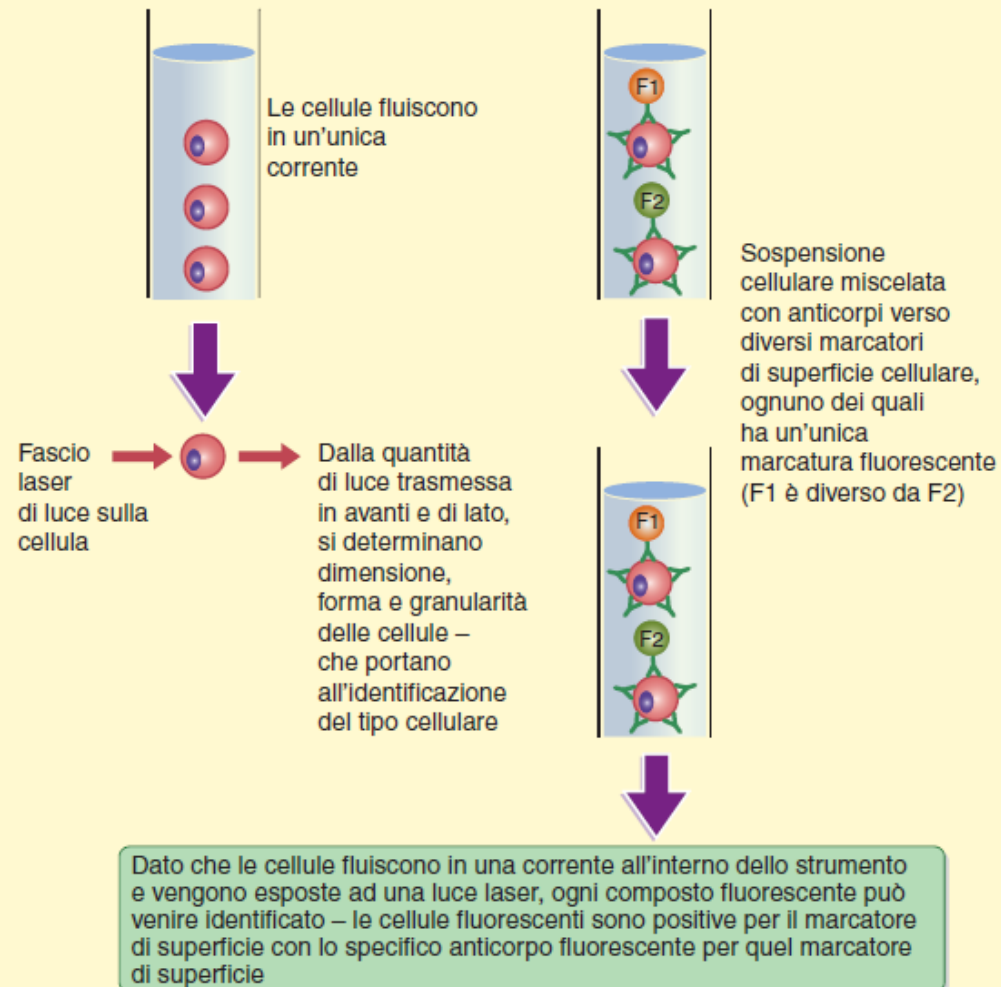


FIGURA 2-4