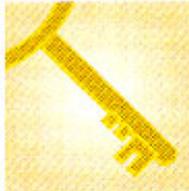


Corso di Patologia Generale- I anno
Prof. Soriani

Lezione 05/12/24

Esiti dell'inflammazione acuta e istoflogosi

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



FATTI PRINCIPALI

Neutrofili

- Prodotti per maturazione di precursori cellulari del midollo osseo.
- Sono le cellule bianche del sangue più numerose, e aumentano di numero in corso di infiammazione acuta.
- Hanno breve vita, una volta attivate nei tessuti.
- Mobili (con movimenti ameboidi) e capaci di muoversi dai vasi nei tessuti.
- Il movimento può essere direzionale, per attrazione chemiotattica
- Attivamente fagocitiche
- Contengono granuli ricchi di molte proteasi.
- Generano radicali liberi che uccidono i batteri fagocitati.

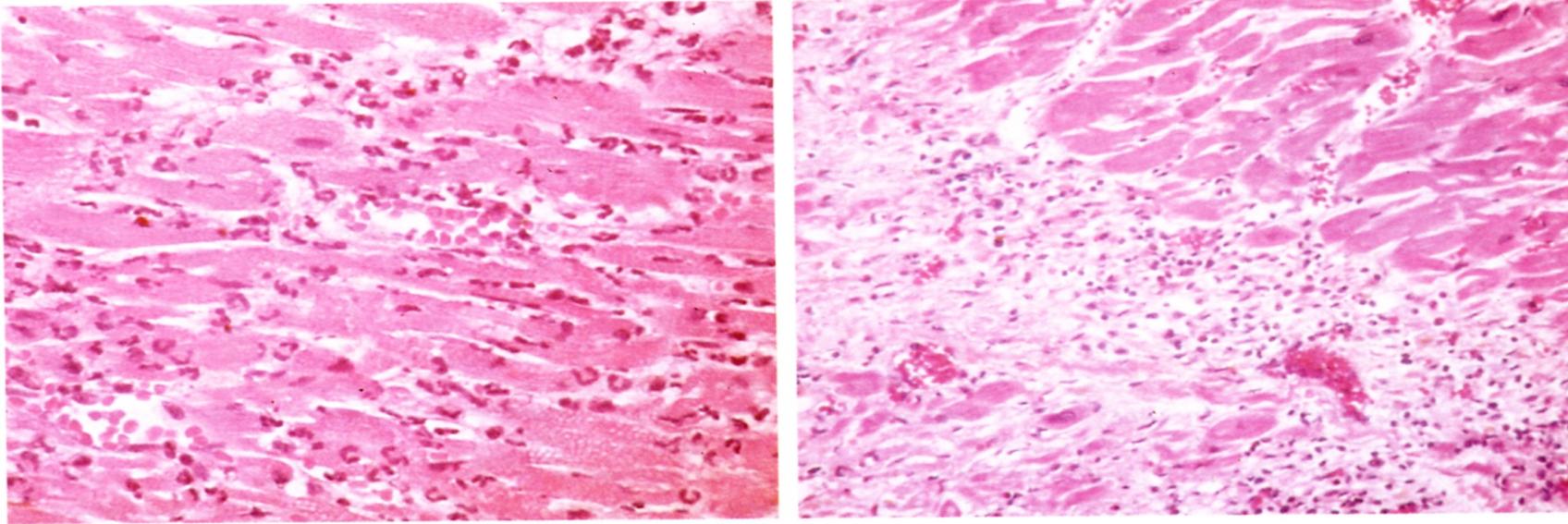
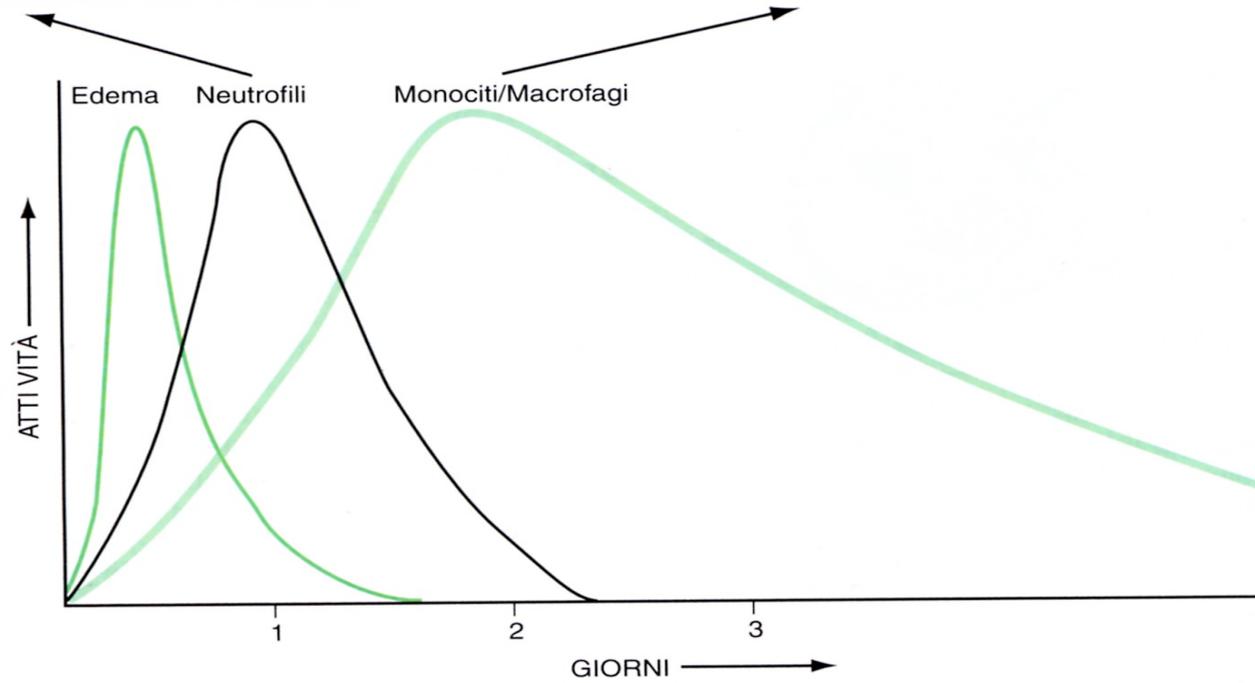
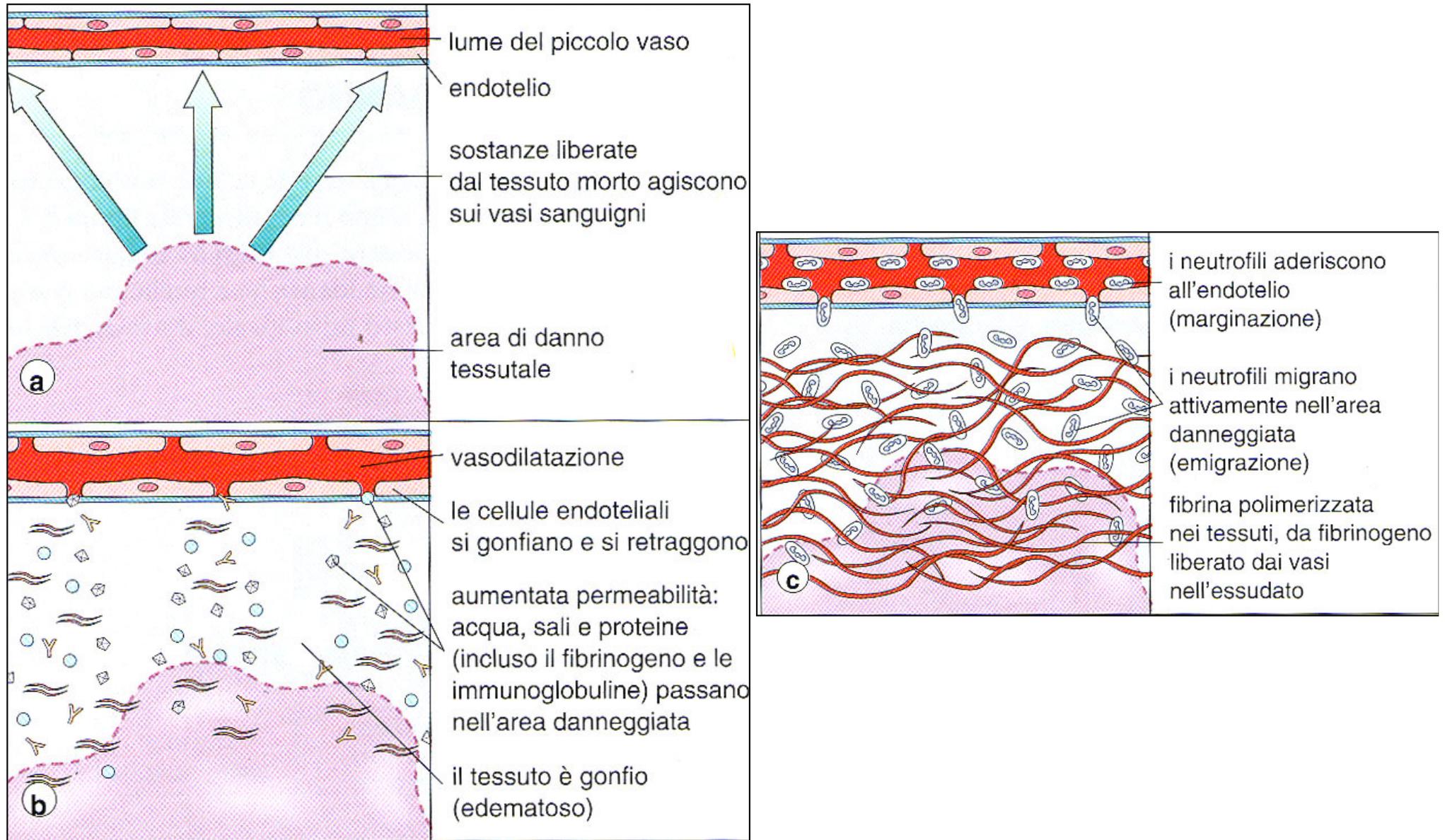


Figura 3-10. Rappresentazione schematica e quadri istologici delle varie fasi dell'infiammazione che segue una lesione acuta. Per semplicità, è indicato l'edema della risposta immediata transitoria, anche se possono aver luogo ondate secondarie di risposte ritardate. Le due immagini mostrano un infarto del miocardio con un infiltrato cellulare iniziale caratterizzato dalla presenza di neutrofili (*sinistra*), e un infiltrato cellulare tardivo con cellule mononucleate (*destra*).



Formazione dell' essudato infiammatorio



ESSUDATO INFIAMMATORIO

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

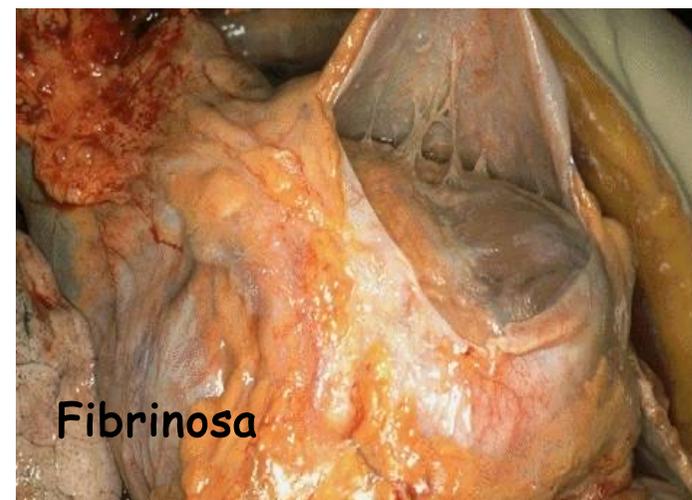
CONTENUTO

- contiene liquidi, elettroliti e proteine in particolare fibrinogeno/fibrina e anticorpi
- contiene leucociti, principalmente granulociti neutrofili, le cellule principali tra quelle coinvolte nell'infiammazione acuta.

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 propagazione del patogeno e facilitandone l'eliminazione (fagocitosi operata dai neutrofil).

Tipo di flogosi	Tipo e costituzione dell'essudato	Principali agenti eziologici	Principali meccanismi patogenetici
Sierosa Vescicola che si forma in seguito ad ustione	Sieroso. Scarsi sia il contenuto in fibrina che in cellule.	Ustioni lievi. Tubercolosi.	Modesta alterazione della permeabilità capillare.
Siero-fibrinosa	Siero-fibrinoso. Ricco in fibrina, povero in cellule.	Vari microrganismi.	Alterazione della permeabilità capillare di media entità.
Fibrinosa	Fibrinoso. Molto ricco in fibrina, povero in cellule.	Diversi batteri, in particolare lo <i>Pneumococcus lanceolatus</i> ed il <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .	Alterazione grave della permeabilità capillare da consentire il passaggio del fibrinogeno.



<p>Catarrale o mucosa</p> <p>Infezioni delle alte vie respiratorie e dell' apparato digerente</p>	<p>Catarrale. Appare vischioso perchè ricco in muco.</p>	<p>Numerosi virus e batteri.</p>	<p>La flogosi interessa mucose con ghiandole mucipare che versano il loro secreto nell'essudato.</p>
<p>Mucopurulenta</p>	<p>Muco-purulento. Oltre al muco contiene molti leucociti neutrofili alterati (piociti) e cellule epiteliali sesquamate.</p>	<p>Numerosi batteri e virus.</p>	<p>Come sopra.</p>
<p>Purulenta,</p> <p>Foruncolo Appendicite acuta</p>	<p>Purulento. Ricco in proteine, in piociti, in microrganismi ed in detriti cellulari.</p>	<p>Numerosi microrganismi, in particolare cocchi piogeni (streptococco e stafilococco).</p>	<p>Accentuata diapedesi dei granulociti neutrofili che nel focolaio flogistico vanno incontro a morte.</p>



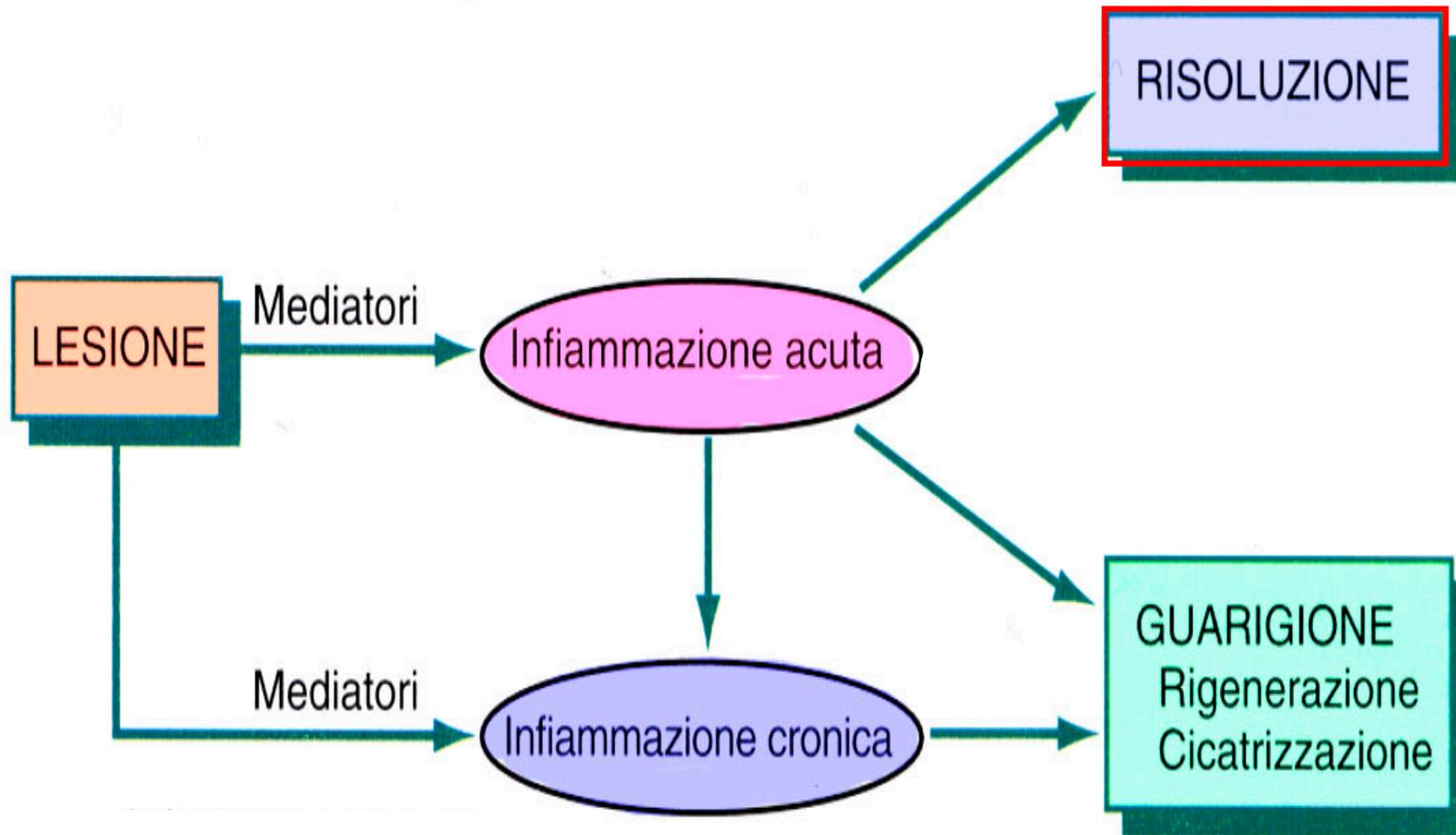
Purulenta



Purulenta con ascesso

ISTOFLOGOSI

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA





FATTI PRINCIPALI

Risoluzione

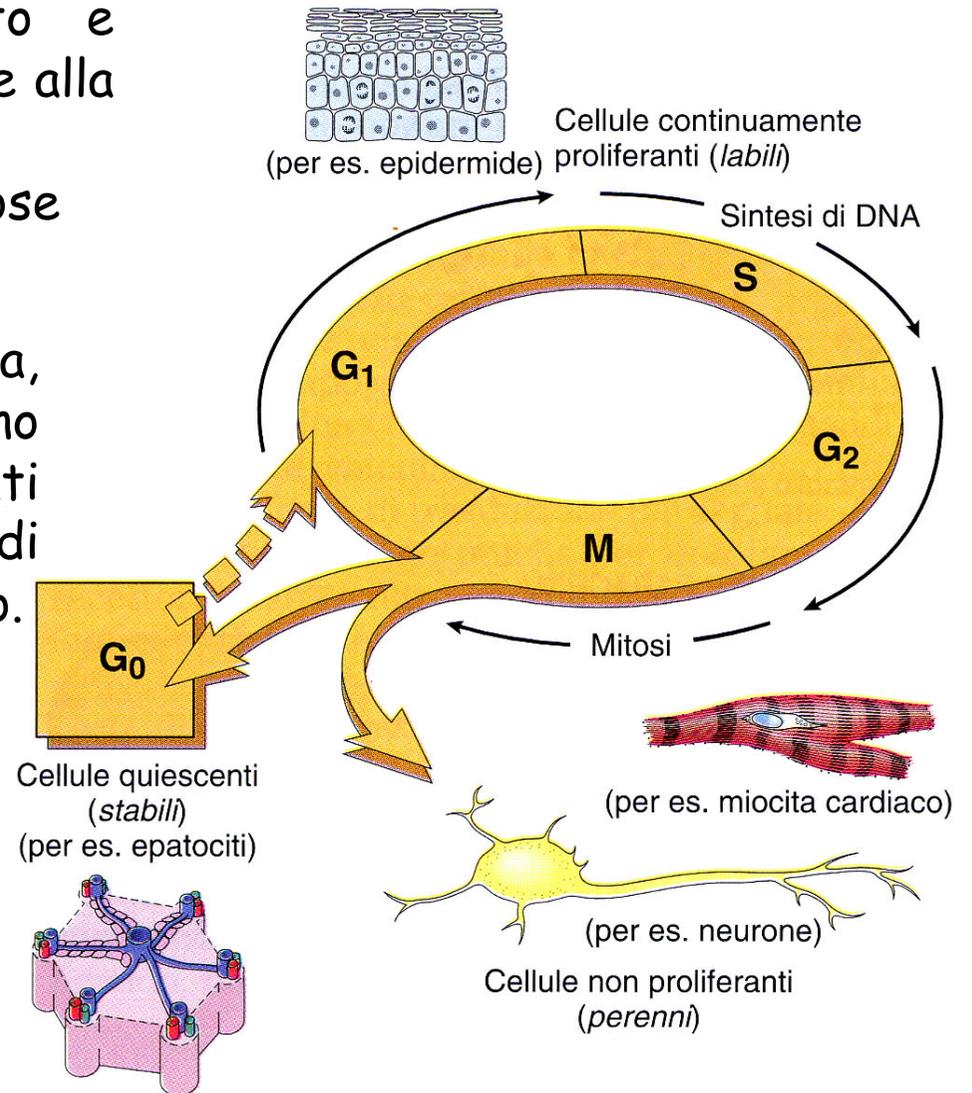
- Risultato finale è il ripristino della normale struttura e funzione, senza esito cicatriziale.
- L'essudato infiammatorio acuto è rimosso per fluidificazione e fagocitosi.
- Lo stroma di sostegno deve essere intatto.
- Le cellule danneggiate devono essere capaci di rigenerare.

Non tutte le cellule hanno la capacità di rigenerare!

CELLULE LABILI: la loro vita è breve, vengono eliminate continuamente per sfaldamento e sostituite con cellule dello stesso tipo grazie alla loro intensa capacità proliferativa.
cellule epiteliali dell' epidermide e delle mucose

CELLULE STABILI: la loro vita è molto lunga, sono cellule quiescenti in fase G_0 , ma possono rientrare in ciclo dopo stimoli appropriati (distruzione o asportazione). Possono quindi essere sostituite con cellule dello stesso tipo.
cellule del fegato e del rene

CELLULE PERENNI: non si riproducono mai, la loro perdita è un evento irreversibile non possono cioè essere sostituite con cellule dello stesso tipo.
cellule nervose e cellule muscolari



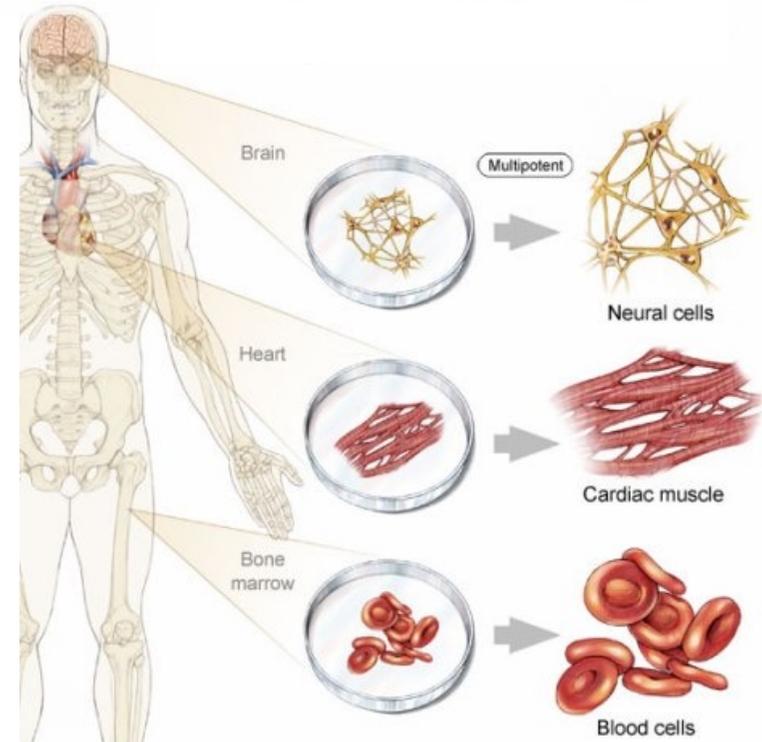
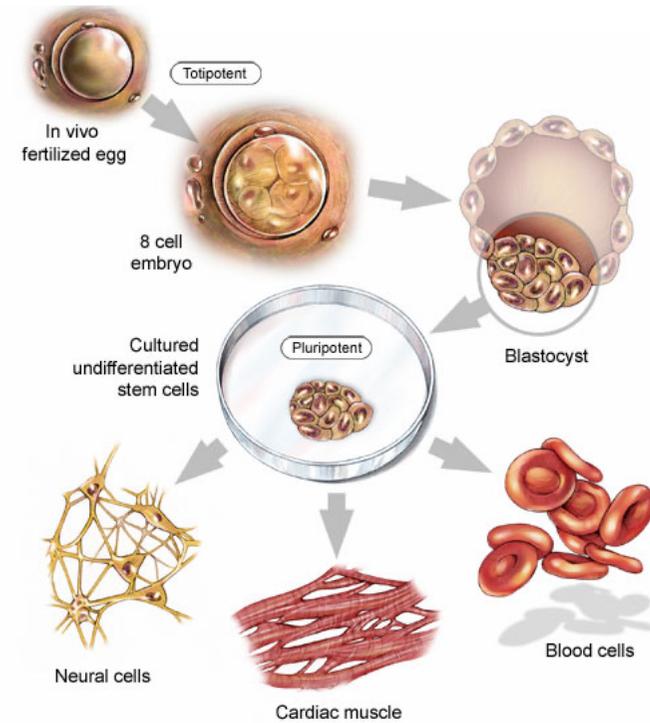
Cellula staminale embrionale:

totipotente=
puo' dar luogo a tutti i tessuti

Cellula staminale adulta:

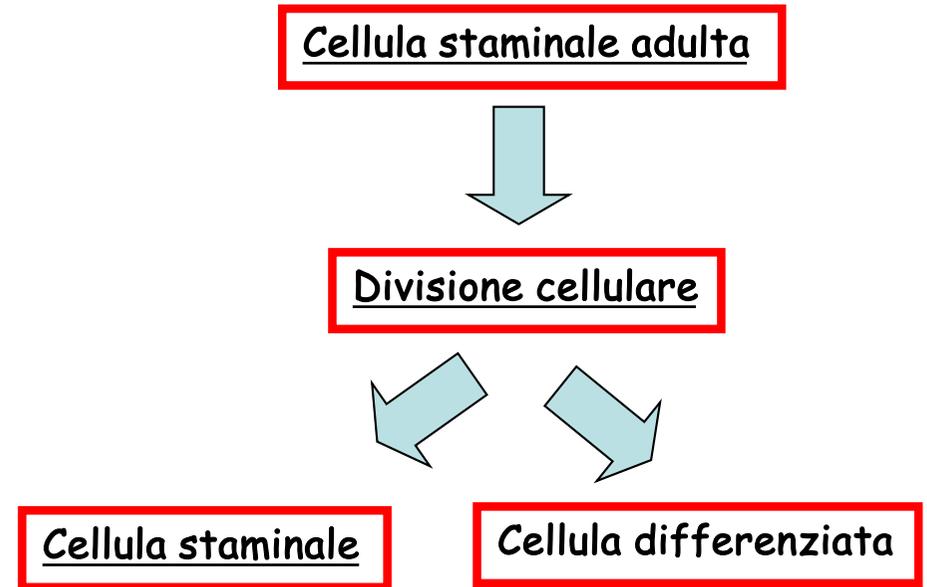
multipotente= puo' dar luogo ad
alcuni tipi cellulari o tessuti

E' presente: nel midollo, nel fegato
strato basale dell' epidermide,
sistema nervoso centrale,
pancreas, cuore



Le cellule staminali adulte

- Sono presenti in diversi tessuti dell'adulto.
- Sono cellule non specializzate capaci di dividersi indefinitamente; a ogni divisione ogni cellula produce due cellule figlie, delle quali una è staminale e l'altra è capostipite di una popolazione di cellule che, a loro volta, danno luogo a cellule mature e differenziate, ovvero a tessuti distinti



•Le cellule staminali assicurano la formazione ed il rinnovamento dei tessuti, ovvero la sostituzione delle cellule che hanno terminato il proprio ciclo vitale e di quelle lesionate.

RISOLUZIONE DELL' INFIAMMAZIONE

Si verifica quando lo stimolo e la durata del processo, e quindi i danni, sono di scarsa entità e reversibili. In questo processo si ha un ritorno del tessuto alla completa normalità.

Prevede:

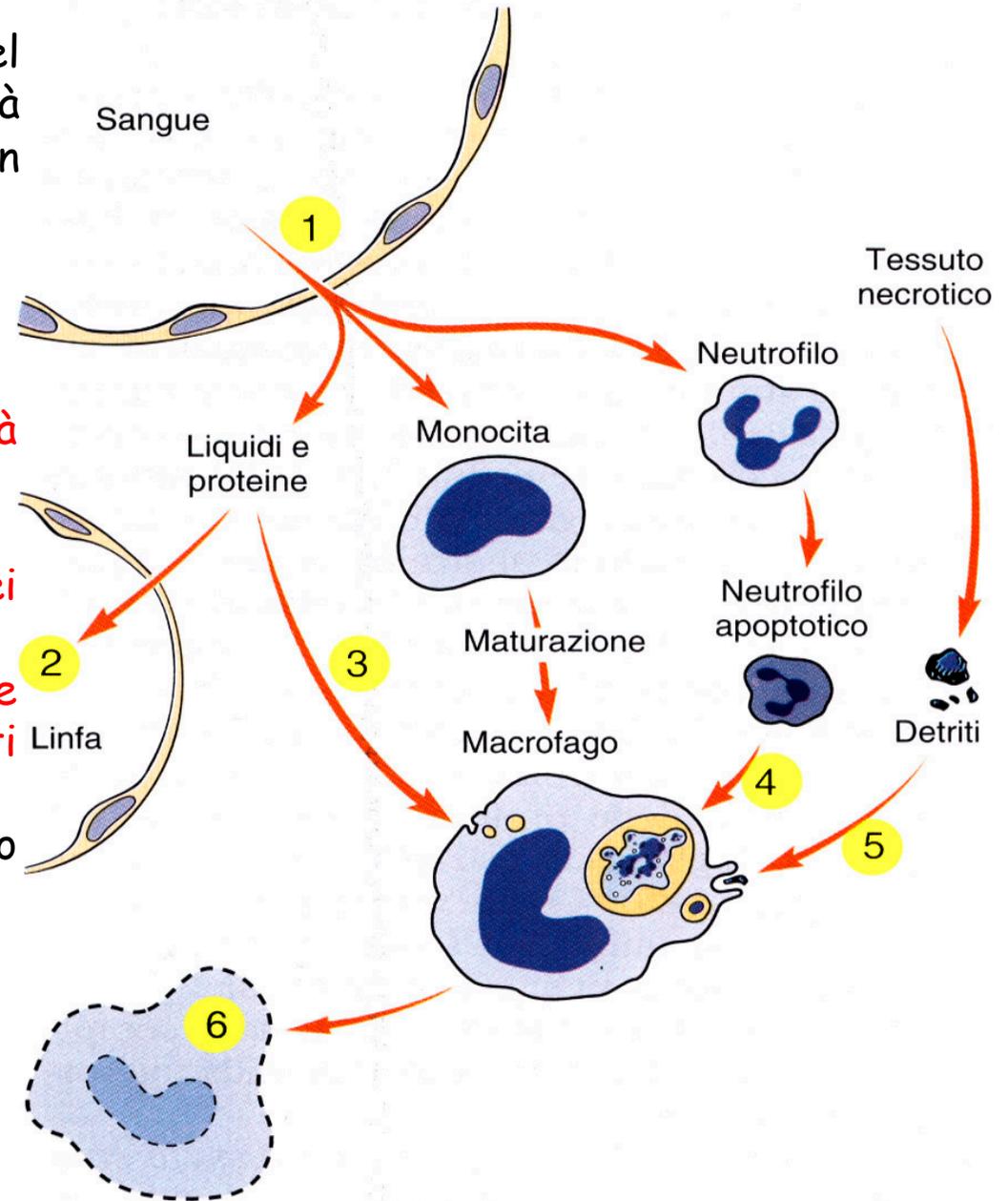
-ripristino della normale permeabilità vascolare;

-cessazione dell' infiltrato leucocitario;

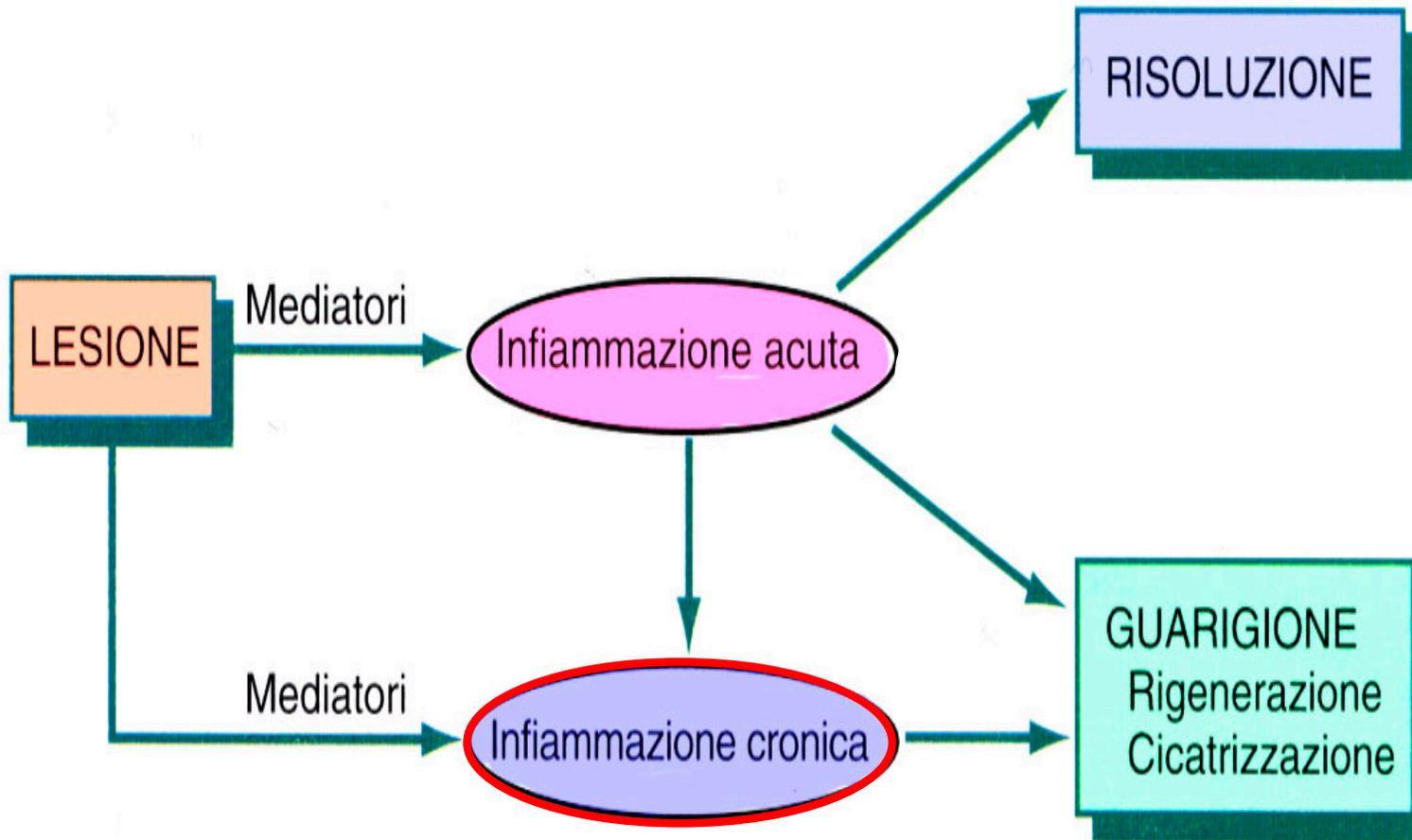
-la morte (in gran parte per apoptosi) dei neutrofili;

-la rimozione dei liquidi e delle proteine dell' essudato, dei leucociti, degli agenti estranei e dei detriti cellulari.

I vasi linfatici e i fagociti giocano un ruolo importante in queste fasi.



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



INFIAMMAZIONE CRONICA (Istoflogosi)

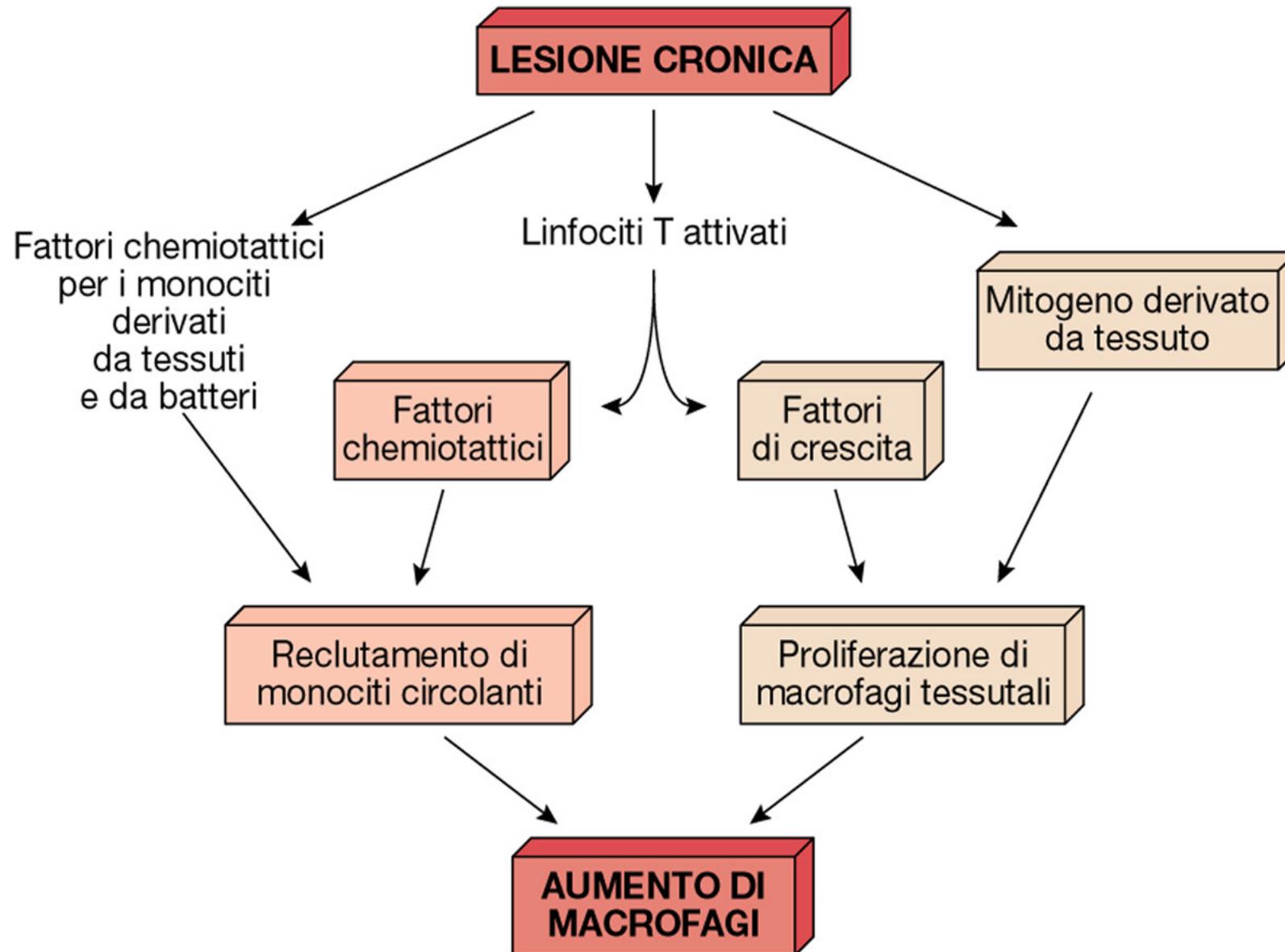
- caratterizzata prevalentemente da una risposta cellulare (macrofagi e linfociti) e da scarsi fenomeni vascolari
- può rappresentare l'evoluzione di un processo infiammatorio acuto o insorgere in seguito ad una risposta immune cellulo-mediata.

Fattori predisponenti includono:

stimoli lesivi persistenti;
scarsa risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni;
malattia autoimmune

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

I **macrofagi** sono i protagonisti cellulari dell'infiammazione cronica!



Uno dei fenomeni fondamentali dell'infiammazione cronica è rappresentato dall'infiltrazione di macrofagi!

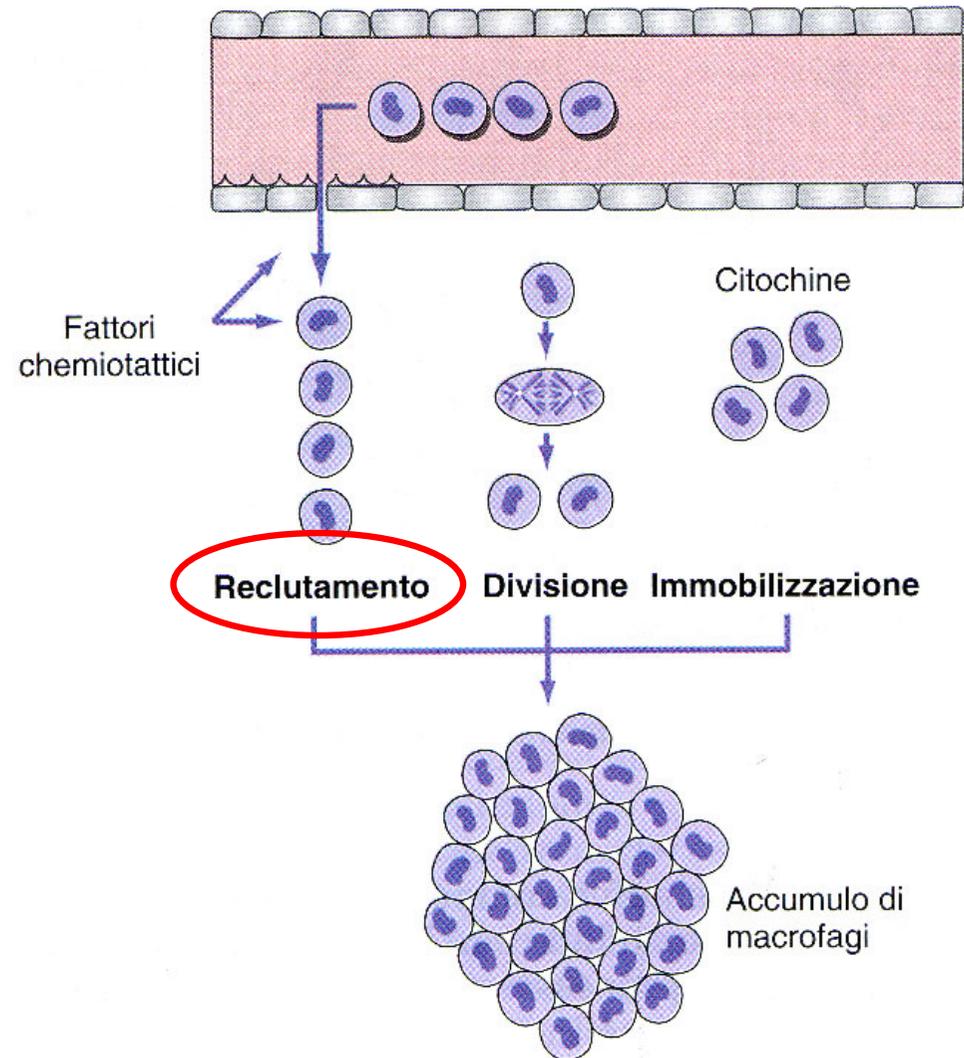


Fig.ura 3-29. Tre meccanismi per l'accumulo dei macrofagi. Il meccanismo più importante è il continuo reclutamento dal circolo. (Adattato da Ryan G, Majno G: Inflammation. Kalamazoo, MI Upjohn, 1977.)

Monociti e macrofagi rappresentano due fasi della stessa cellula, rispettivamente la fase circolante e la fase tessutale

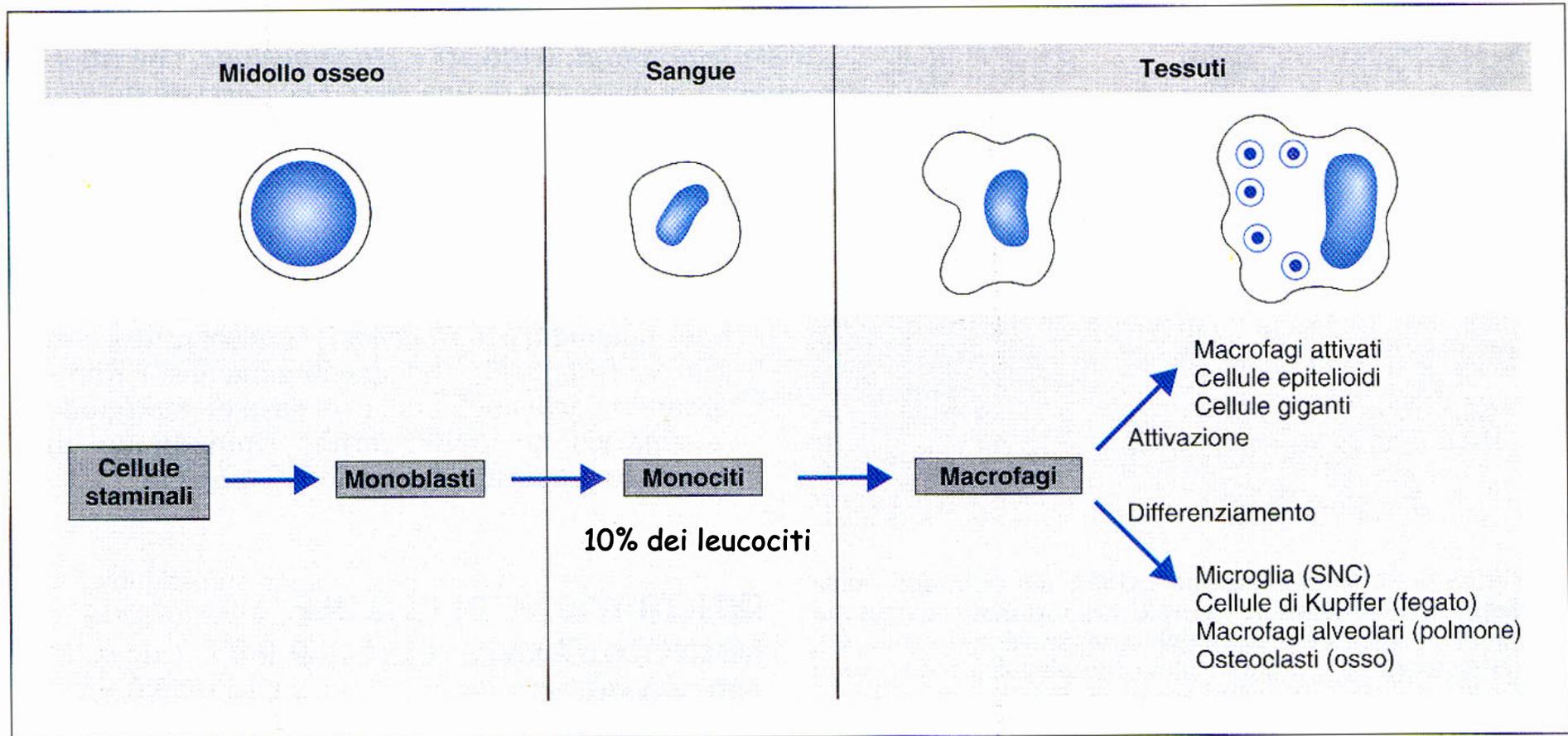


Figura 3-27. Maturazione dei fagociti mononucleati. (Tratto da Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, terza ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

DUE TIPI DI MACROFAGI !

- **MACROFAGI RESIDENTI:**
sono dotati di proprietà fagocitiche e partecipano alle reazioni dei tessuti dove sono localizzati
- **MACROFAGI RECLUTATI "DE NOVO":**
come i monociti da cui continuamente derivano, sono dotati di proprietà fagocitiche, citotossiche e proinfiammatorie.
 - Questi monociti/macrofagi vengono attivati e modulati funzionalmente dai prodotti microbici e dalle citochine prodotte dai linfociti T helper partecipando attivamente al processo infiammatorio.

I macrofagi sono attivati da due stimoli!

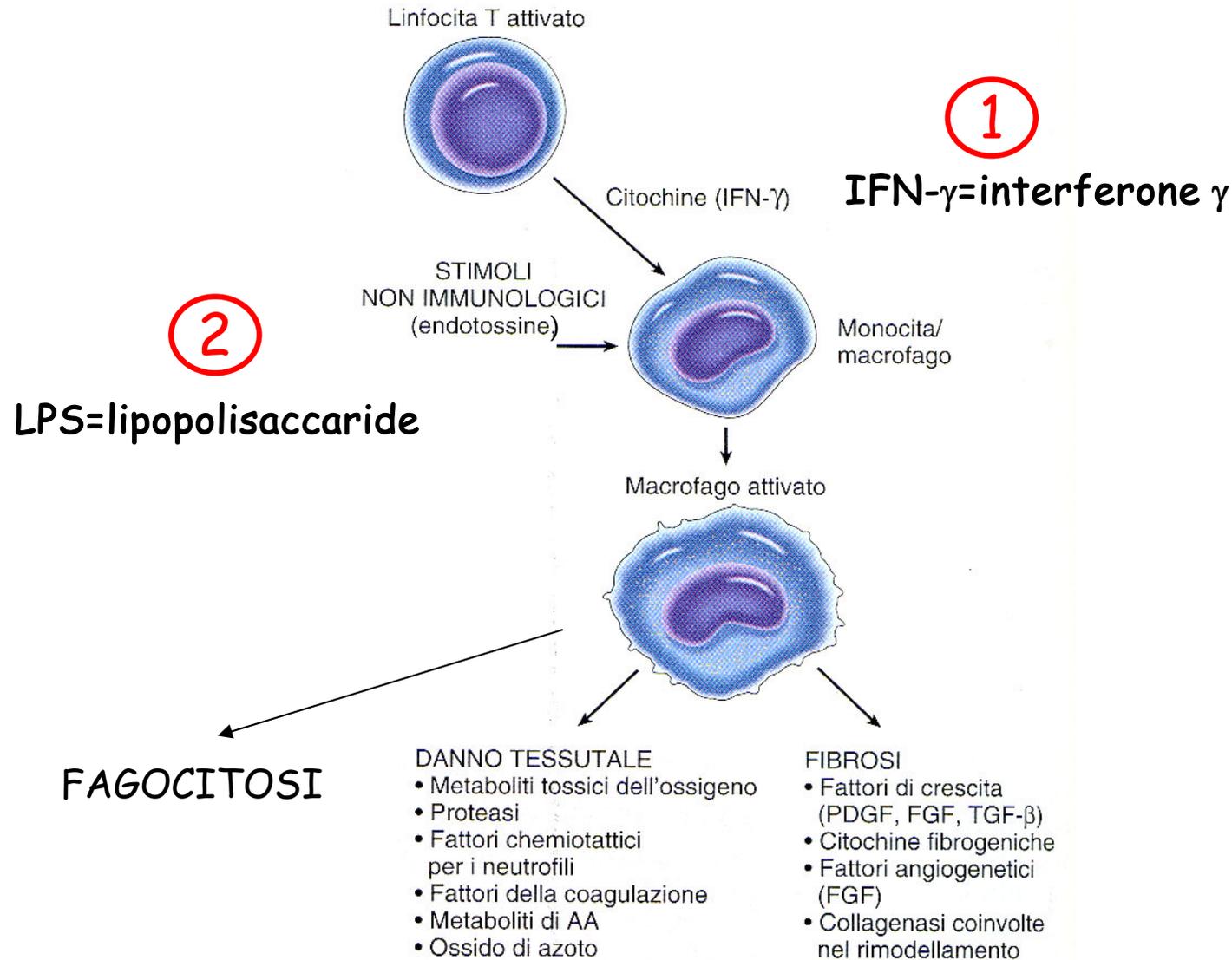
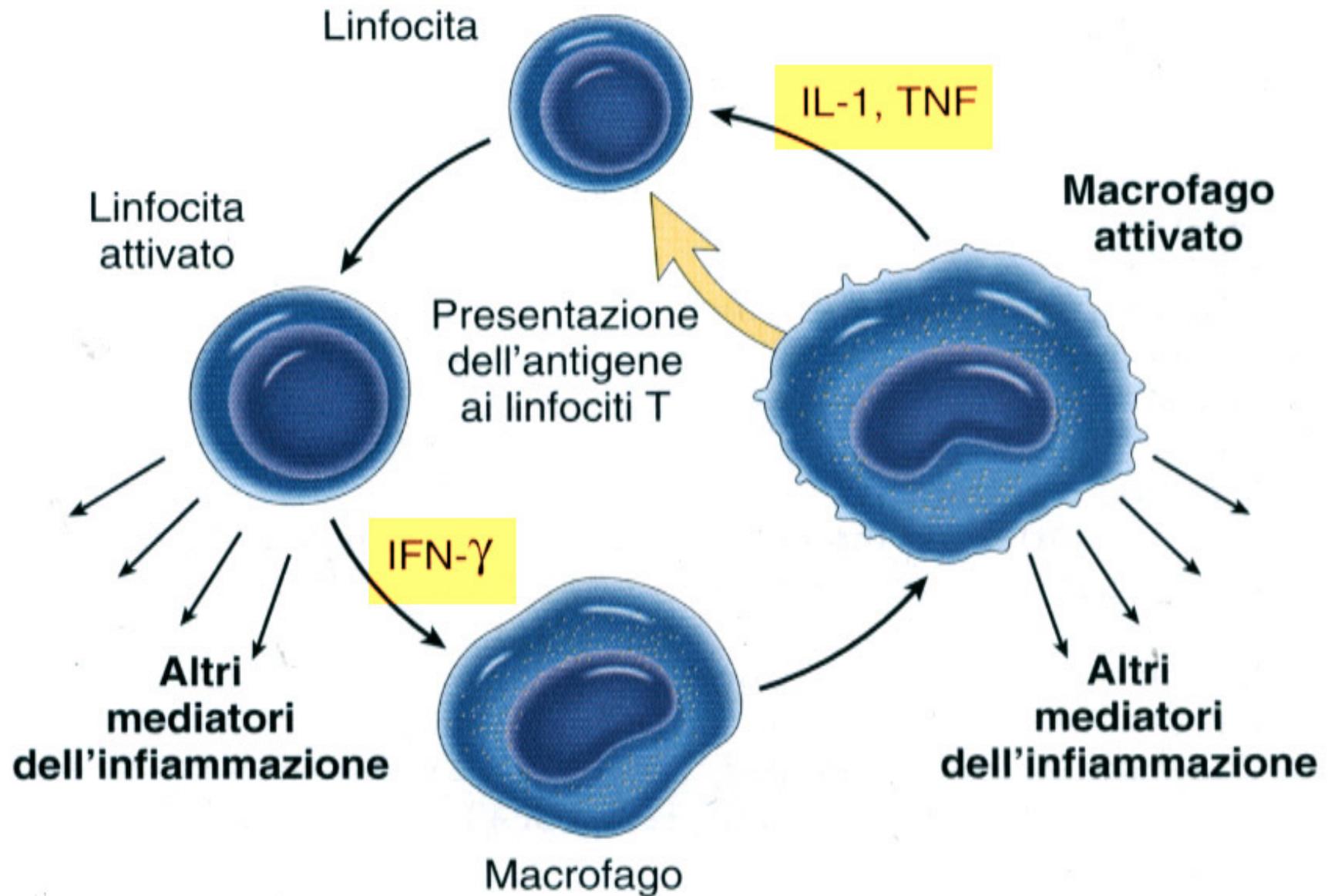
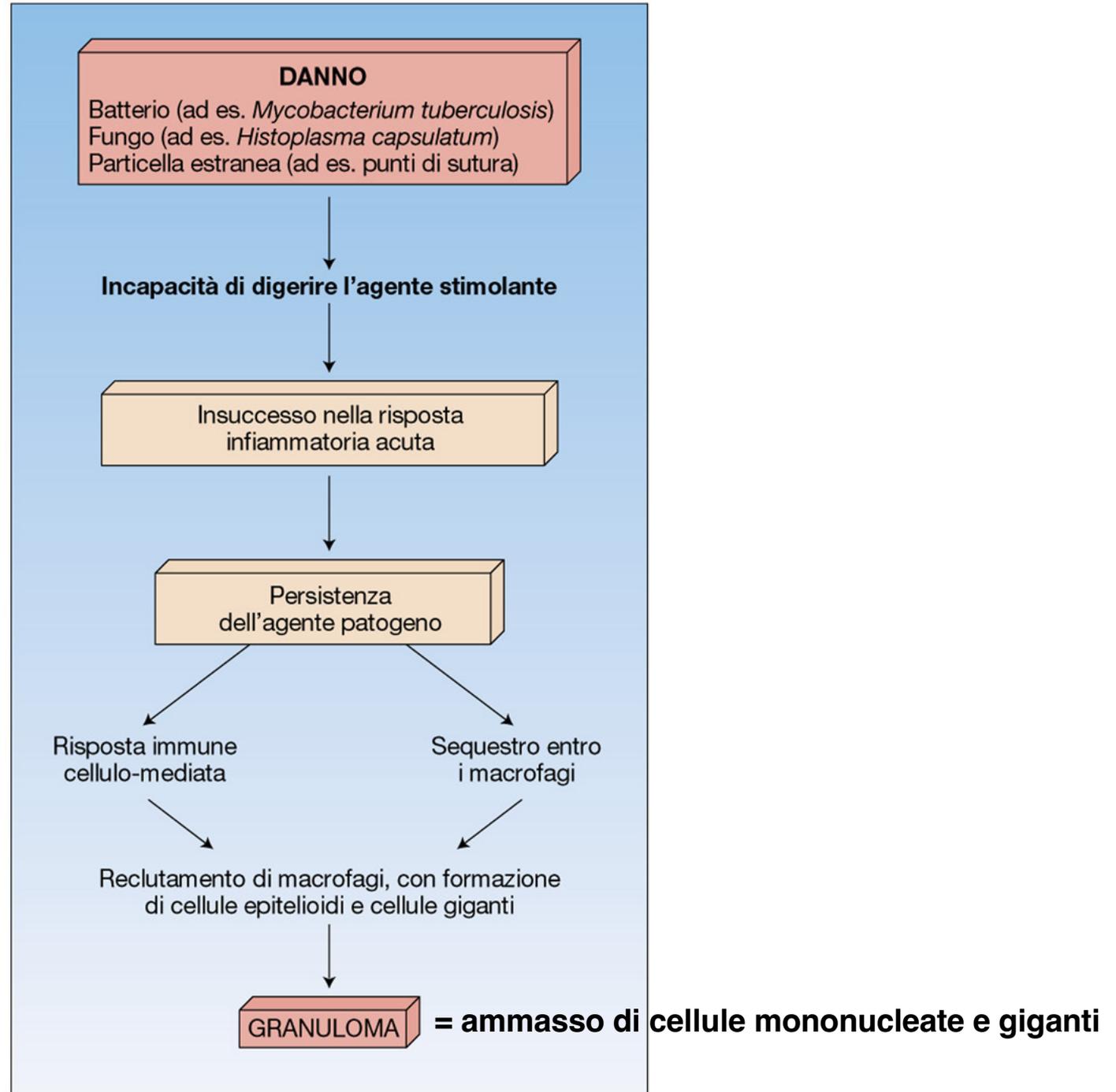


Figura 3-28. Due stimoli per l'attivazione dei macrofagi. Attivazione dei macrofagi ad opera di citochine prodotte da linfociti T attivati (interferon gamma) o dovuta a stimoli non immunologici, come l'endotossina. Nella figura sono indicate le molecole prodotte dai macrofagi attivati che causano danno tessutale e fibrosi. AA, acido arachidonico; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; TGF- β , fattore trasformante β .

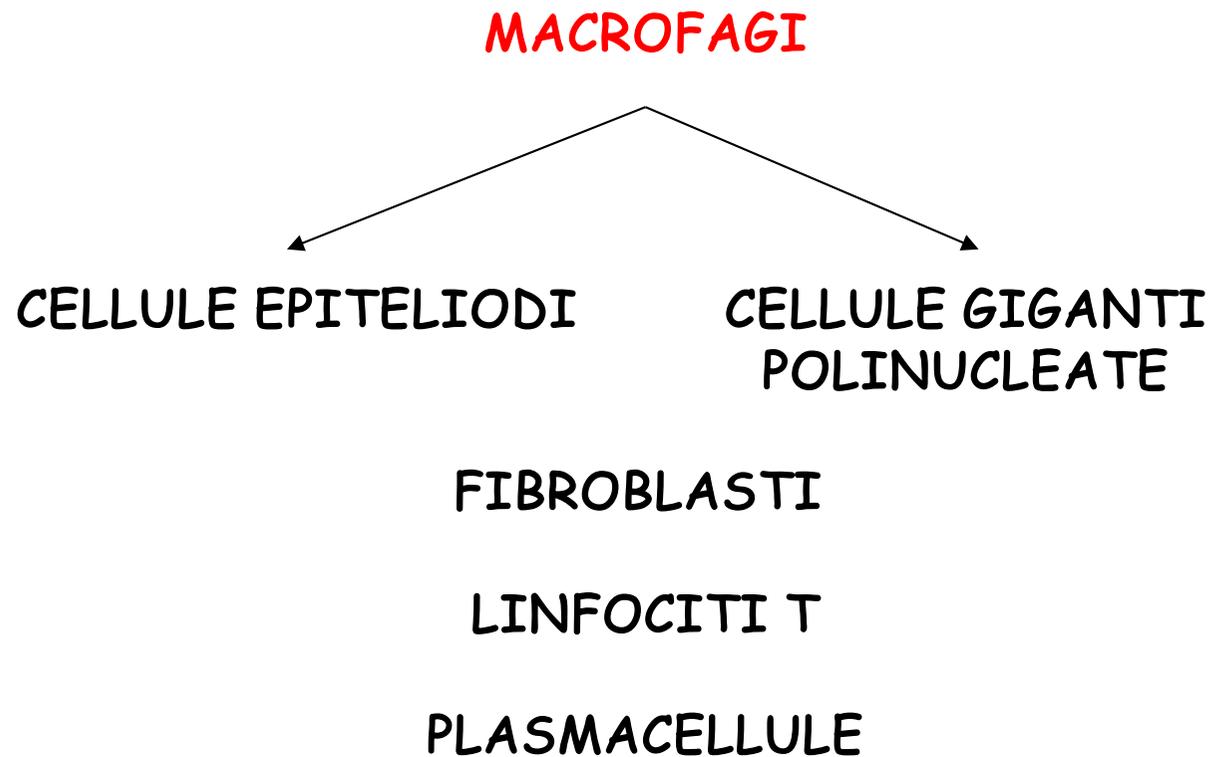
Nell' infiammazione cronica LINFOCITI e MACROFAGI si attivano a vicenda!



Meccanismi di formazione di un granuloma



COMPONENTI PRINCIPALI DEI GRANULOMI



E' possibile distinguere due tipi principali di **GRANULOMI**:

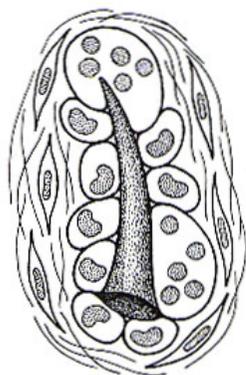
• **DA CORPI ESTRANEI**: generati da materiale estraneo inerte depositato nei tessuti.

• **DI TIPO IMMUNOLOGICO**: generati da patogeni capaci di suscitare una risposta immunitaria specifica (es. MICOBATTERI). In genere sono microrganismi a bassa patogenicità intrinseca.

Tabella 6.8. Principali granulomi da corpo estraneo

Eziologia	Caratteristiche istologiche e manifestazioni cliniche
<p>Sono provocati da materiali provenienti dal regno vegetale, animale e minerale o ottenuti per sintesi, tutti caratterizzati da scarsa solubilità e digeribilità, penetrati nell'organismo per via transcutanea o inalatoria.</p> <p>Tra quelli provocati dalla penetrazione per via transcutanea si ricordano a mò di esempio, schegge di legno, spine vegetali e di pesci, aculei di riccio di mare, frammenti di proiettile, fibre tessili, talco, olio (oleoma), paraffina (paraffinoma), materiali da sutura (catcut), metalli, silicone, etc., carbone (come può avvenire nei tatuaggi)</p>	<p>Persistono fino a quando il materiale estraneo non viene eliminato o tolto avendo scarsissima tendenza alla risoluzione spontanea ad eccezione di quelli formati per inoculazioni di olio, usato come veicolo per vari farmaci. Il granuloma si presenta istologicamente con caratteristiche sovrapponibili, qualunque sia l'agente eziologico. Esso è formato da una grossa cellula gigante, fornita di molti nuclei distribuiti irregolarmente nel citoplasma, situata al centro e circondata da cellule epiteliodi</p>

Granuloma da corpo estraneo



Il granuloma contiene macrofagi e cellule giganti derivate da macrofagi. I linfociti sono assenti.

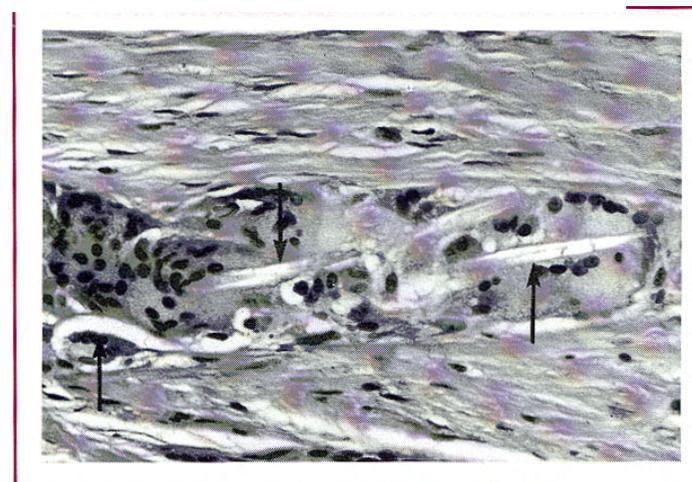
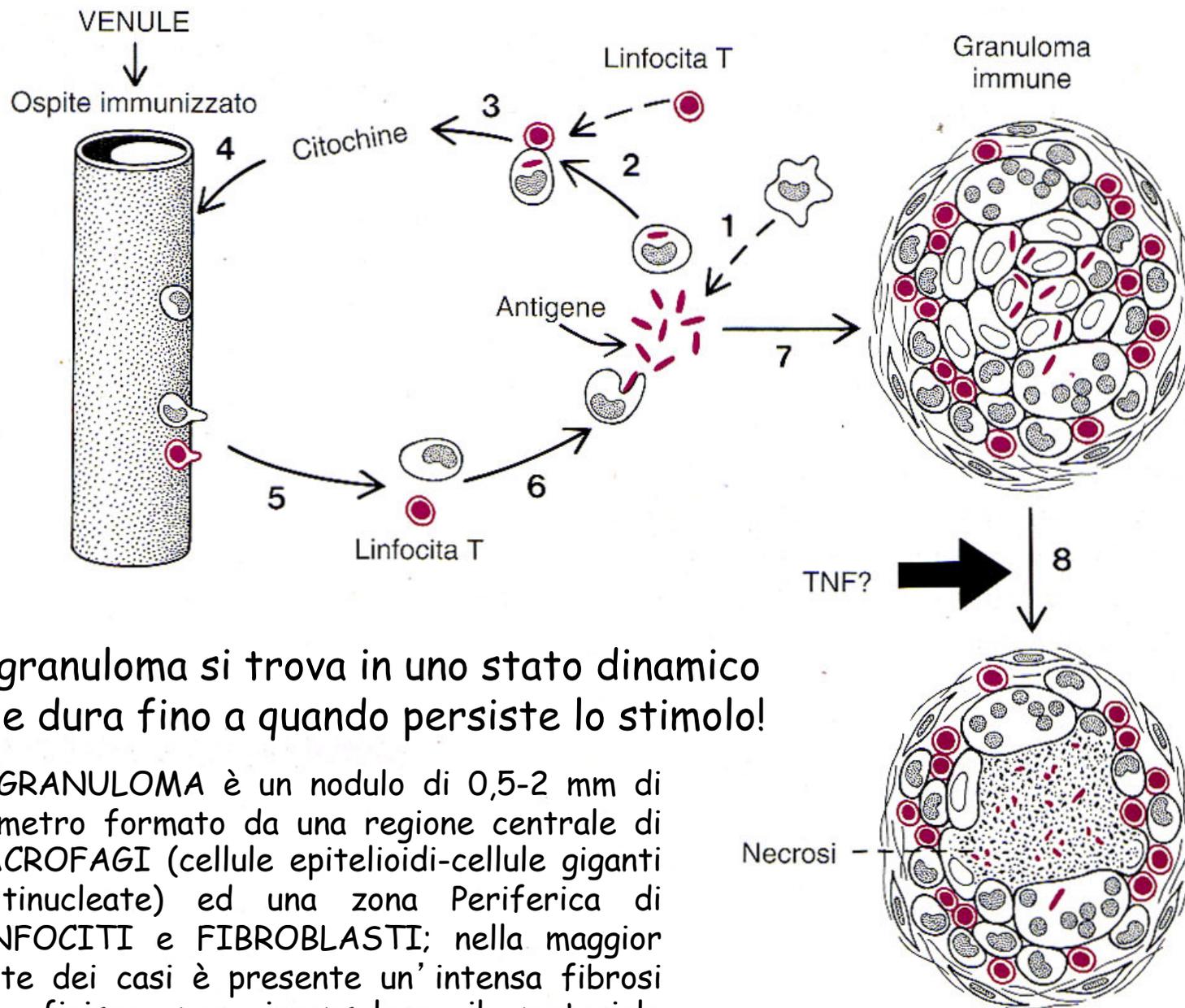


FIGURA 13.23 Granuloma da corpo estraneo in una vecchia cicatrice chirurgica. Fotografia ottenuta con luce parzialmente polarizzata. Il corpo estraneo (freccia) è chiaramente visibile; probabilmente rappresenta il residuo di una sutura. Il granuloma è costituito quasi interamente da cellule giganti multinucleate.

Granuloma di tipo immunologico o immune



Il granuloma si trova in uno stato dinamico che dura fino a quando persiste lo stimolo!

Il GRANULOMA è un nodulo di 0,5-2 mm di diametro formato da una regione centrale di MACROFAGI (cellule epitelioide-cellule giganti multinucleate) ed una zona Periferica di LINFOCITI e FIBROBLASTI; nella maggior parte dei casi è presente un'intensa fibrosi che finisce per incapsulare il materiale estraneo.

IL GRANULOMA TUBERCOLARE O TUBERCOLO

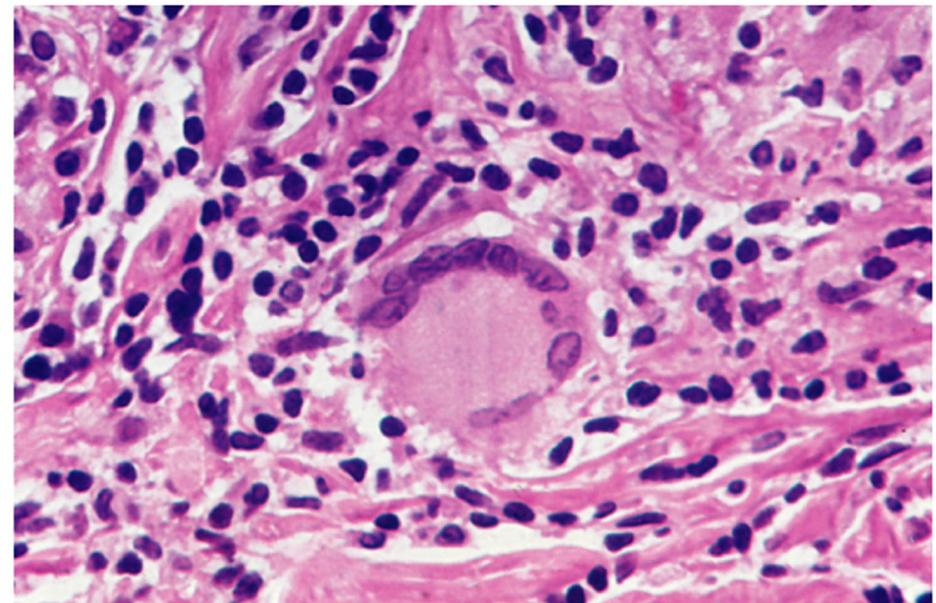
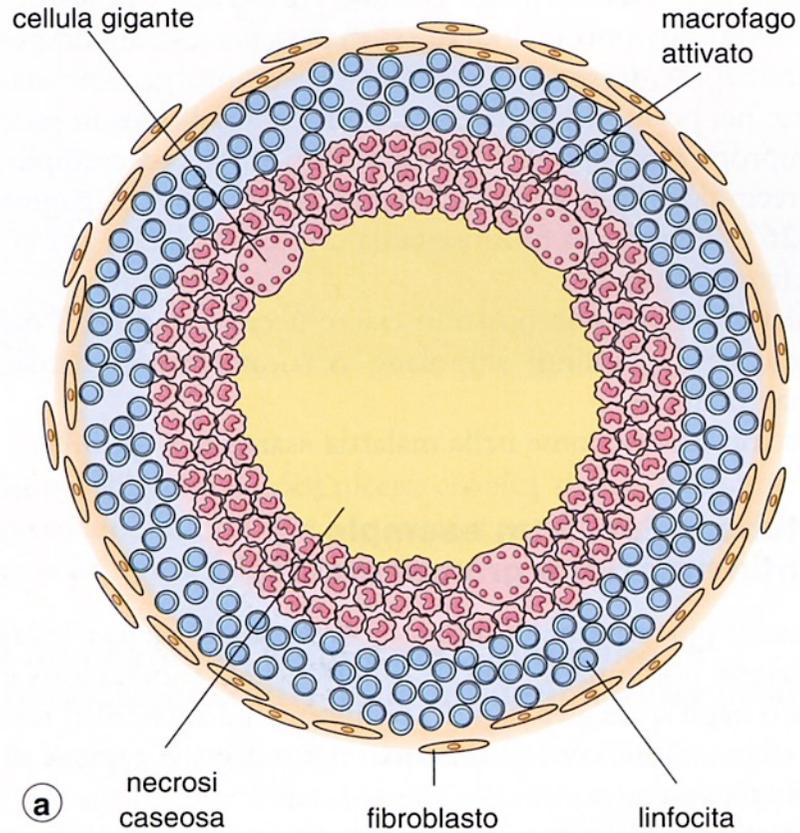
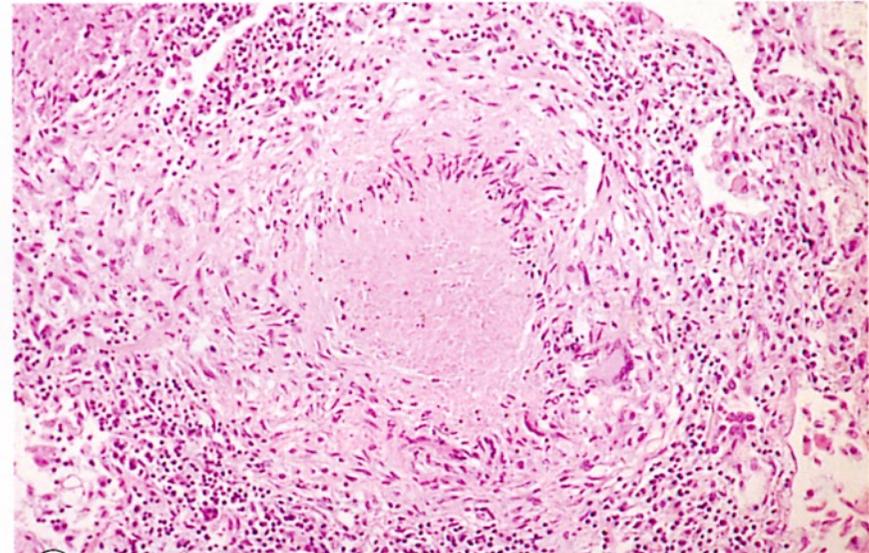
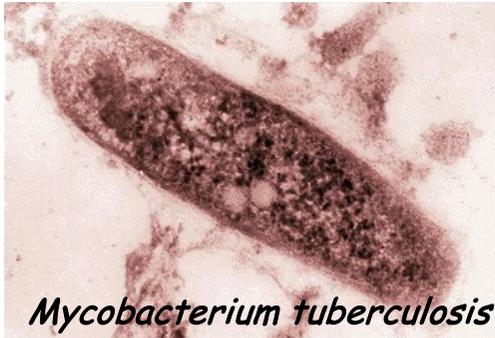
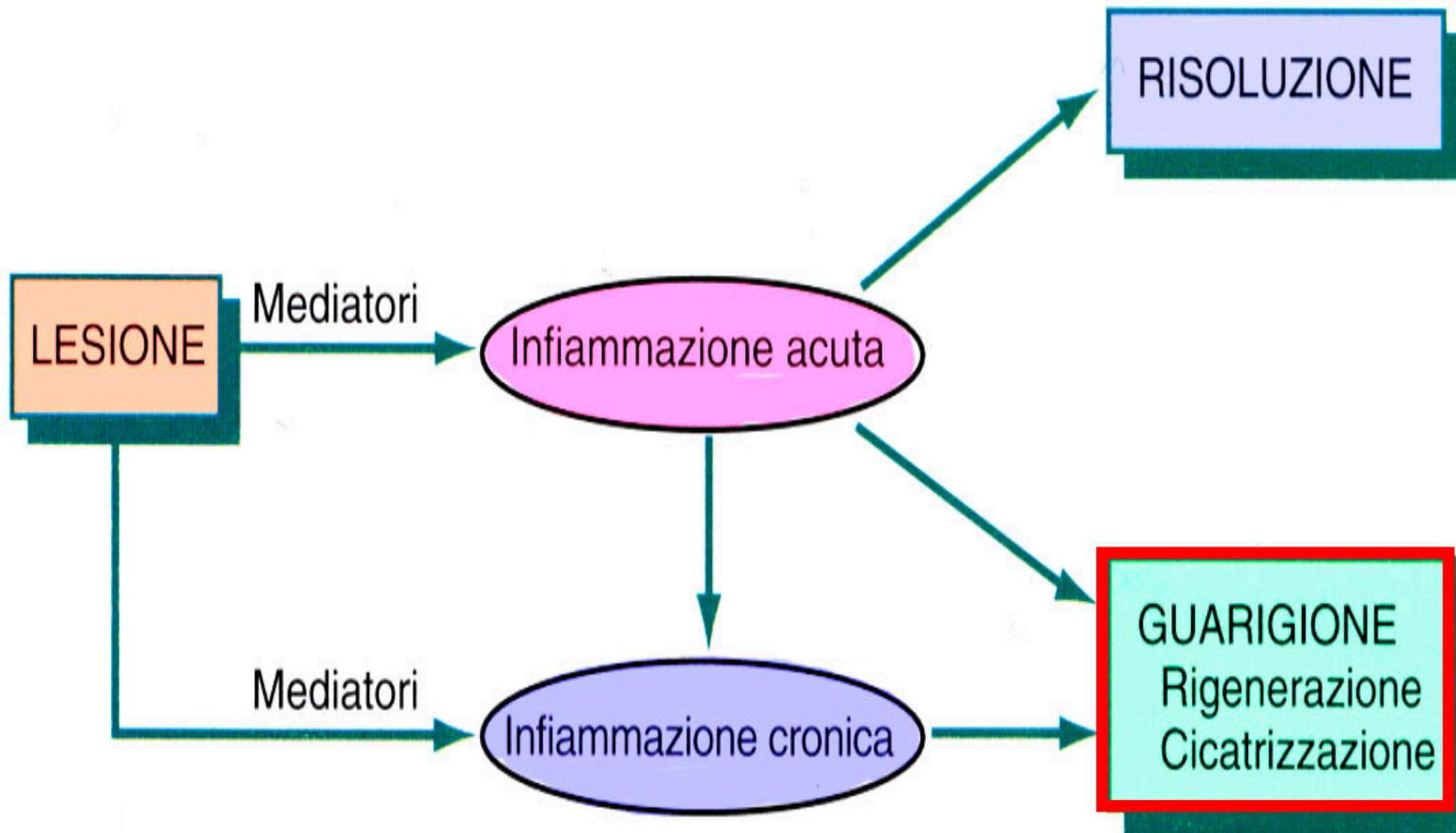


Tabella 3-9. ALCUNI ESEMPI DI INFIAMMAZIONI GRANULOMATOSE

MALATTIA	CAUSA	REAZIONE TESSUTALE
Tubercolosi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubercolo non caseoso (prototipo di granuloma): focus di cellule epitelioidi, circondato da fibroblasti, linfociti, istiociti, talvolta cellule giganti tipo Langhans; tubercolo con necrosi caseosa: presenza di detriti granulari amorfi centrali, perdita di ogni dettaglio cellulare; presenza di bacilli acido resistenti
Lebbra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Presenza di bacilli acido resistenti nei macrofagi; granulomi a cellule epitelioidi
Sifilide	<i>Treponema pallidum</i>	Gomma: lesione microscopica o macroscopica, con palizzate di istiociti; infiltrato di plasmacellule; le cellule al centro sono necrotiche, non viene perduta l'architettura cellulare
Malattia da graffio di gatto	Bacilli Gram-negativi	Granuloma stellato o circolare contenente detriti granulari centrali e neutrofili; rare le cellule giganti

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



Guarigione per riparazione:

Se c'è stato un danno considerevole dei tessuti o le cellule non possono ricrescere l'infiammazione non può essere risolta per risoluzione.

*I capillari pre-esistenti del tessuto non danneggiato formano nuovi capillari nell'area danneggiata che è infiltrata da macrofagi, fibroblasti e miofibroblasti. Il **tessuto di granulazione vascolare**, un fragile complesso di capillari, macrofagi e cellule di sostegno, sostituisce l'area di tessuto danneggiato.

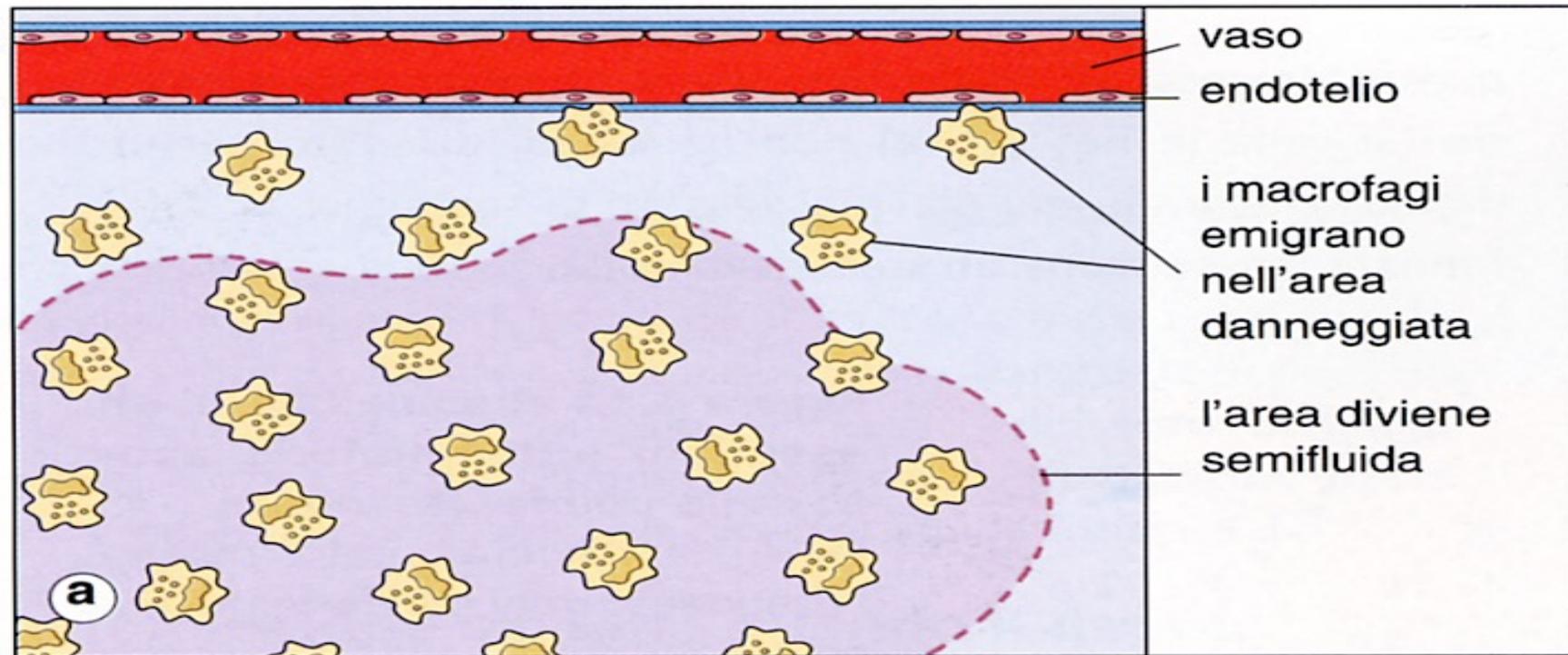
*C'è una crescita progressiva di fibroblasti e miofibroblasti e la perdita di tessuto è riempita con la rete di capillari, fibroblasti proliferanti e macrofagi residui (**tessuto di granulazione fibrovascolare**).

*Gli spazi che restano fra i vasi si riempiono di fibroblasti che sintetizzano collagene (**tessuto di granulazione fibroso**). Frequentemente si verifica la contrazione dell'area di degranulazione ad opera dell'azione contrattile dei miofibroblasti, in questo modo l'area danneggiata si riduce.

*La produzione di collagene da parte dei fibroblasti forma una **cicatrice collagene**.

LA GUARIGIONE PER RIPARAZIONE

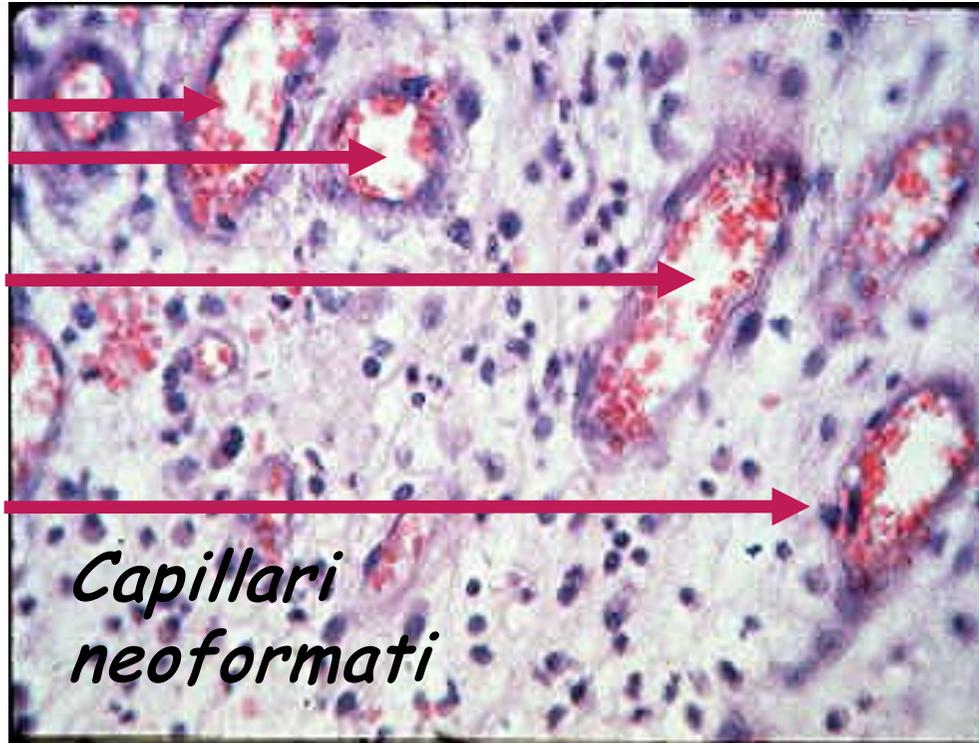
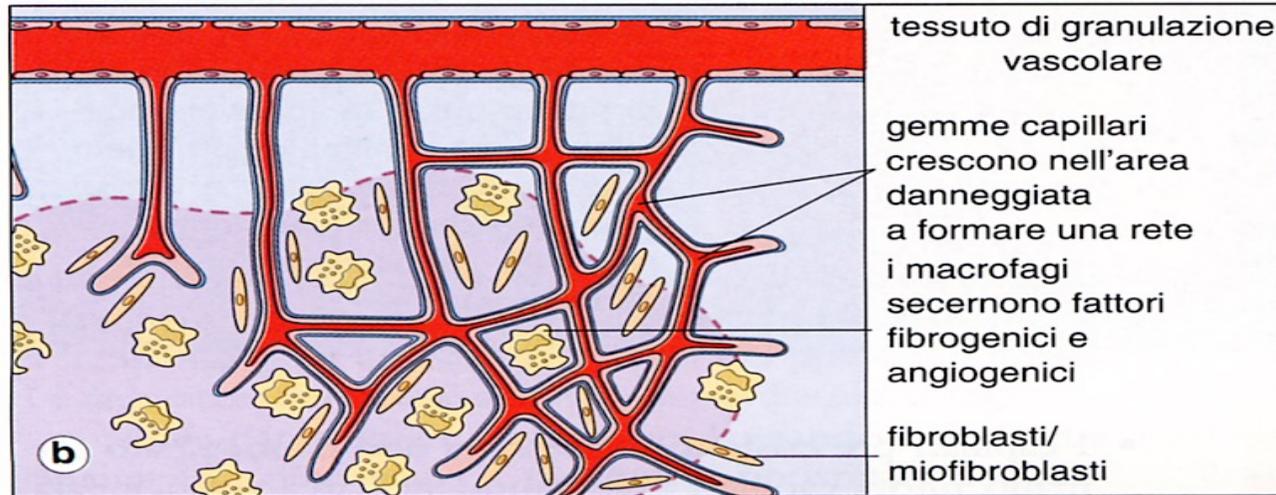
1. La rimozione dei detriti da parte dei macrofagi



I macrofagi che migrano nell'area danneggiata rimuovono i detriti e rilasciano fattori che stimolano l'angiogenesi, la proliferazione dei fibroblasti e la secrezione di fibre collagene.

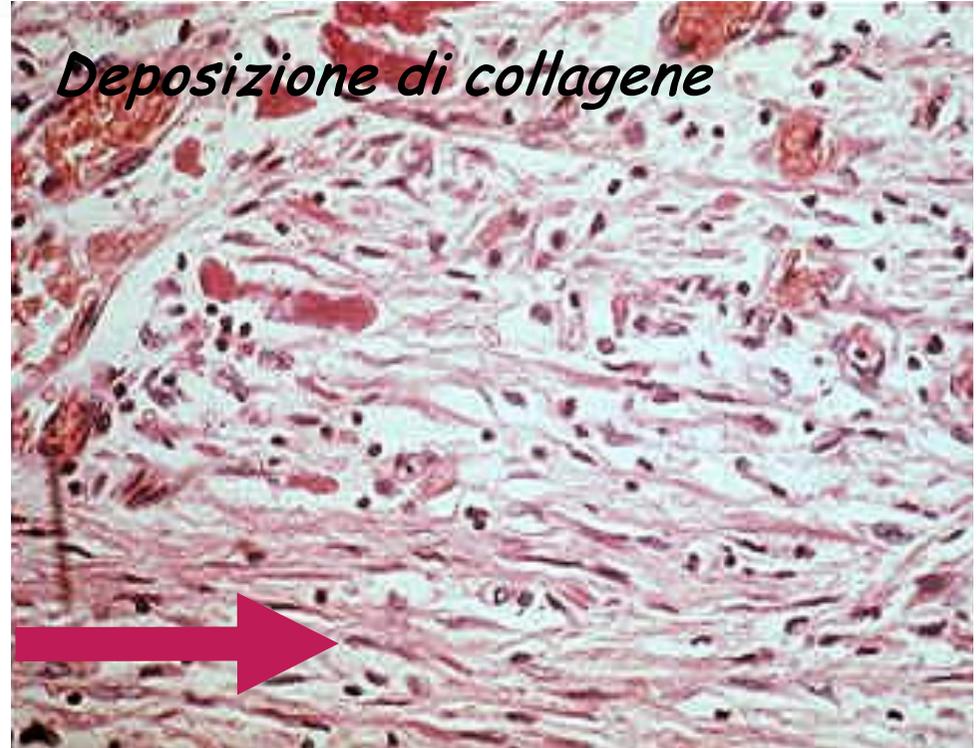
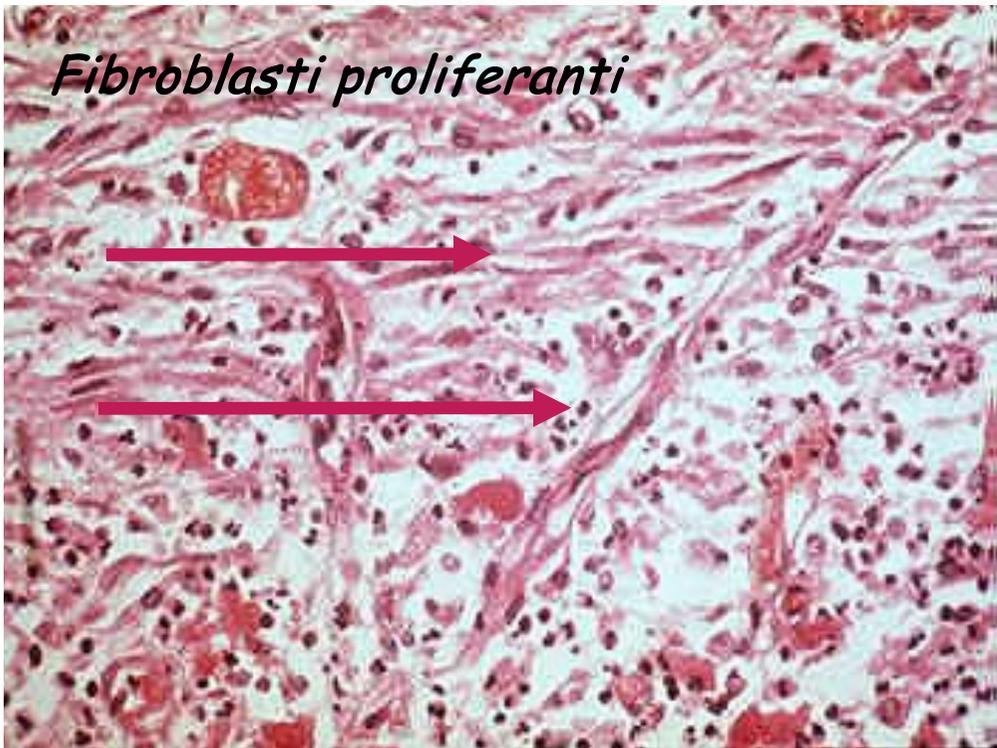
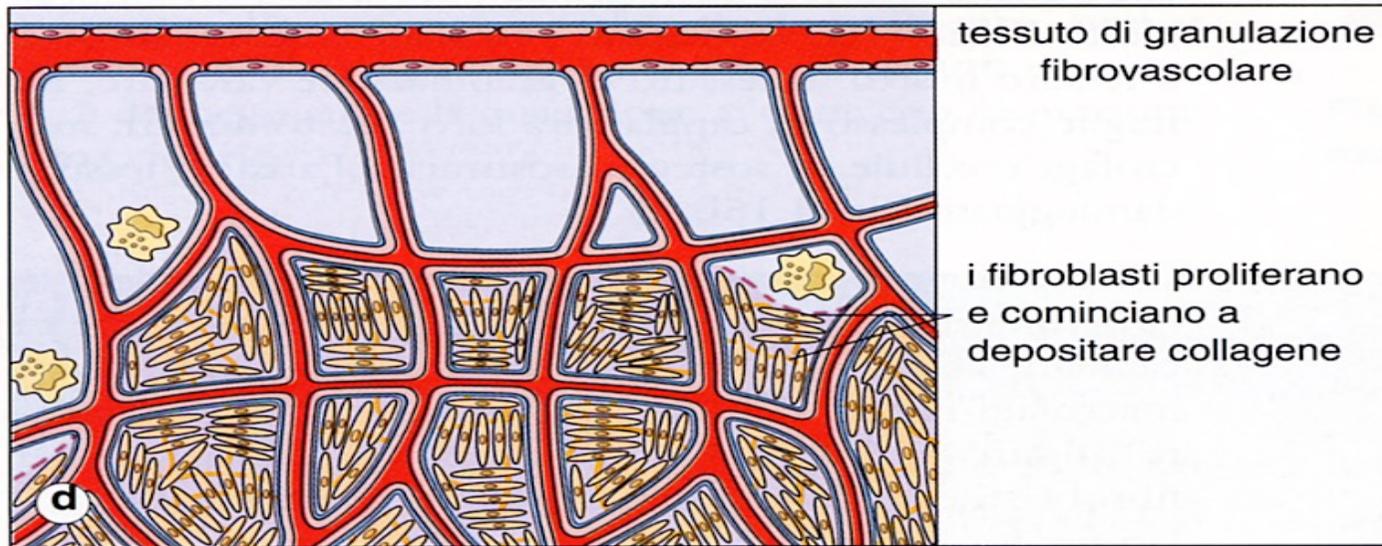
LA GUARIGIONE PER RIPARAZIONE

2. La formazione del tessuto di granulazione vascolare



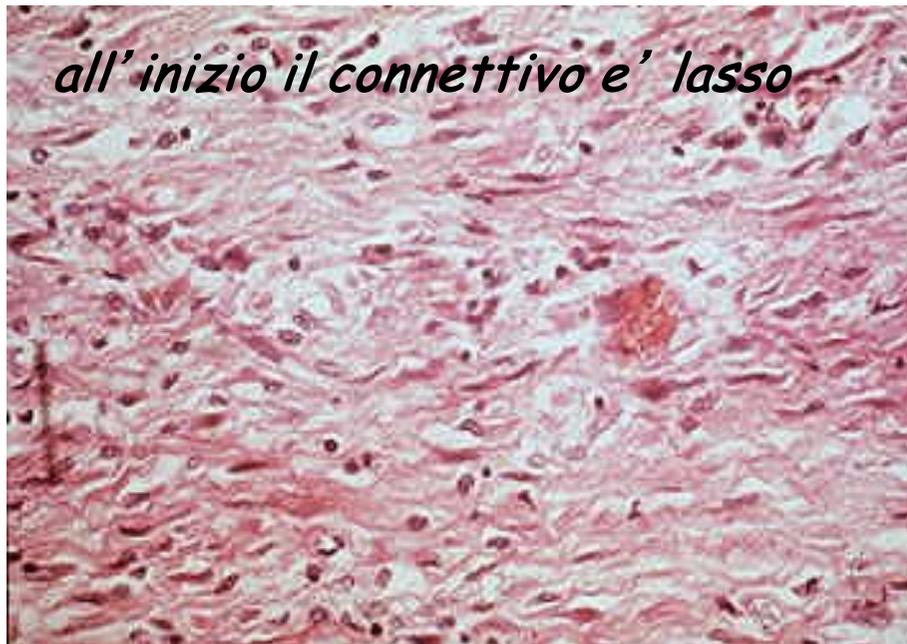
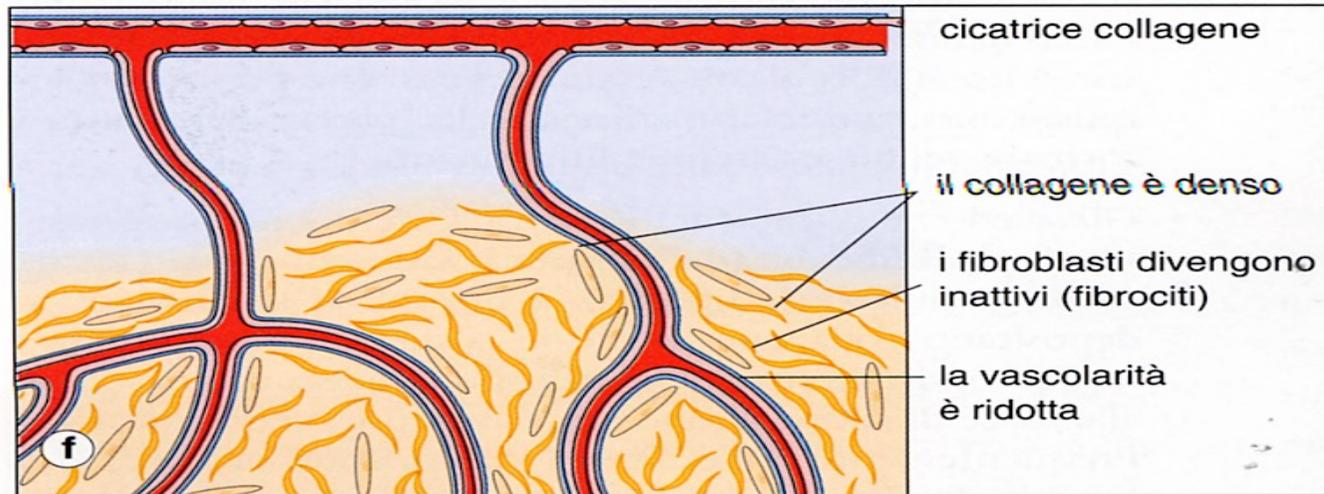
LA GUARIGIONE PER RIPARAZIONE

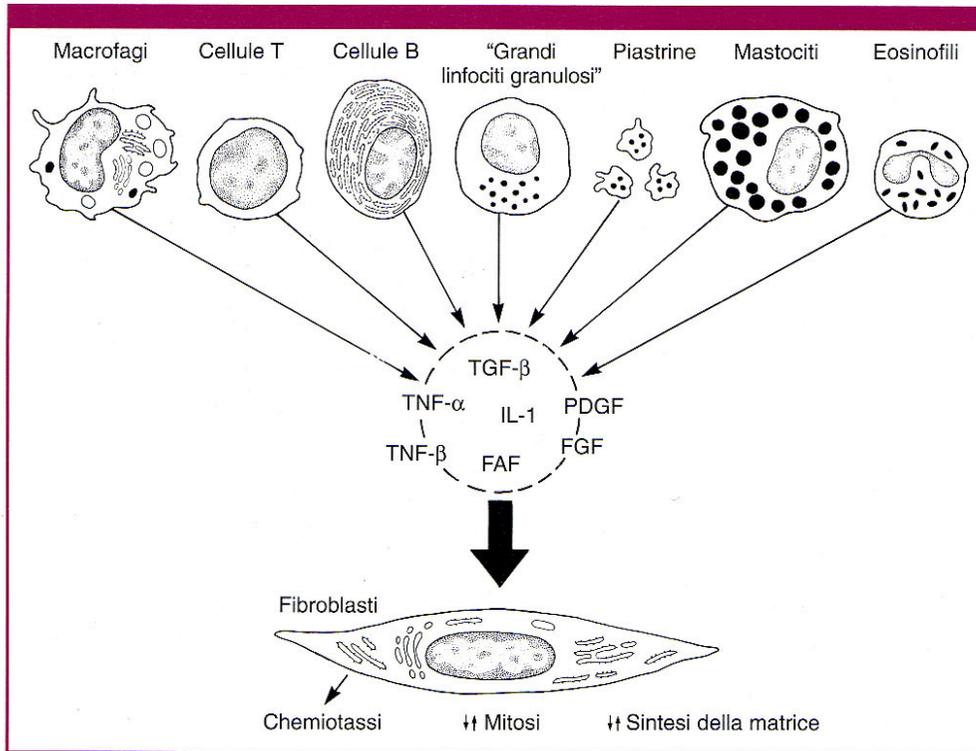
3. Il tessuto di granulazione fibrovascolare



LA GUARIGIONE PER RIPARAZIONE

4. La formazione della cicatrice





Fattori di crescita controllano fasi specifiche della riparazione

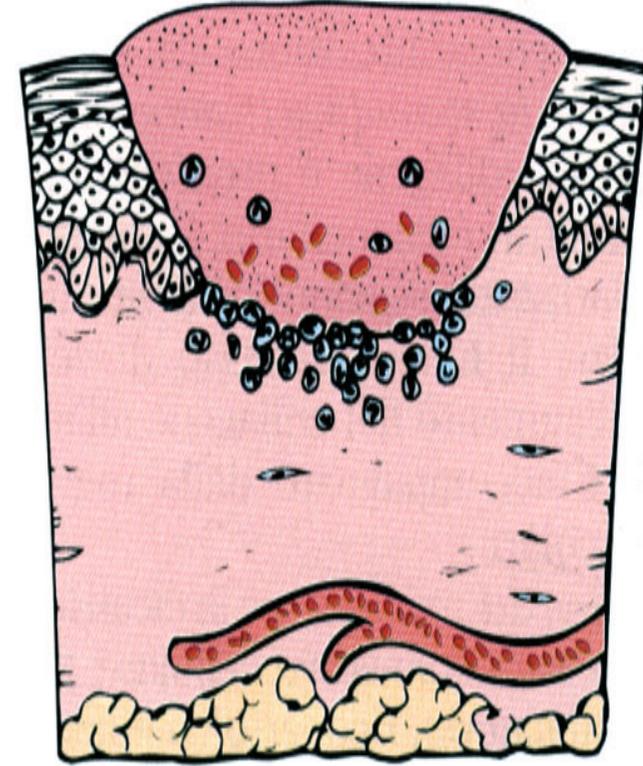
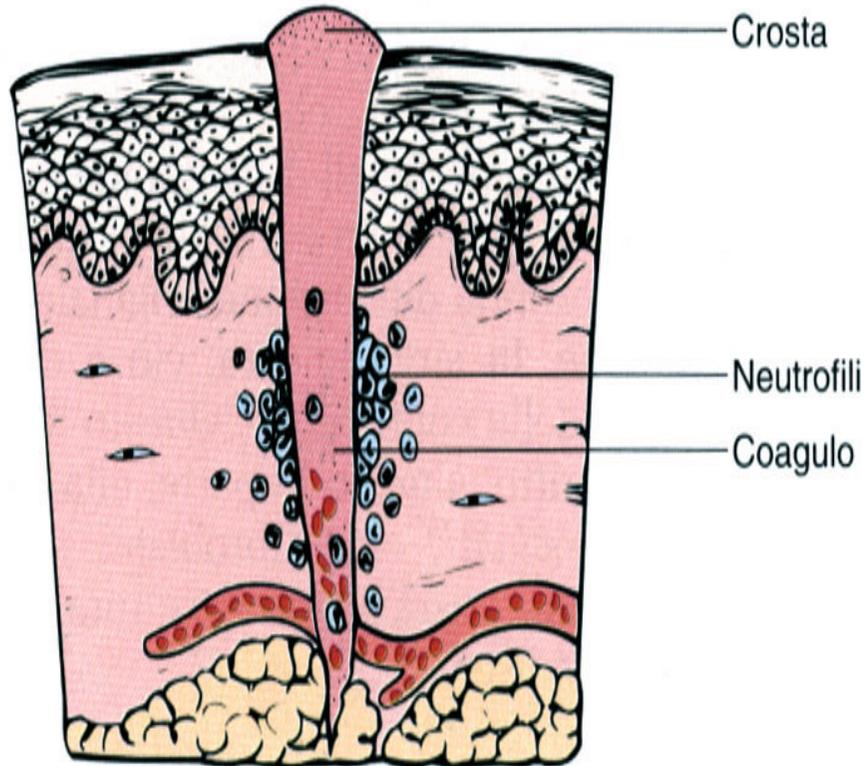
Attrazione dei monociti/macrofagi	PDGF, FGF, TGF-β
Attrazione dei fibroblasti	PDGF, FGF, TGF-β, CTGF, EGF
Proliferazione dei fibroblasti	PDGF, FGF, EGF, IGF, CTGF, TNF
Angiogenesi	VEGF, FGF
Sintesi del collagene	TGF-β, CTGF, PDGF, IGF, TNF
Secrezione del collagene	PDGF, FGF, CTGF, TNF
Migrazione e proliferazione di epitelio-epidermide	KGF, TGF-α, IGF

LE FASI DEL PROCESSO DI RIPARAZIONE DELLE FERITE

GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE

24 ore



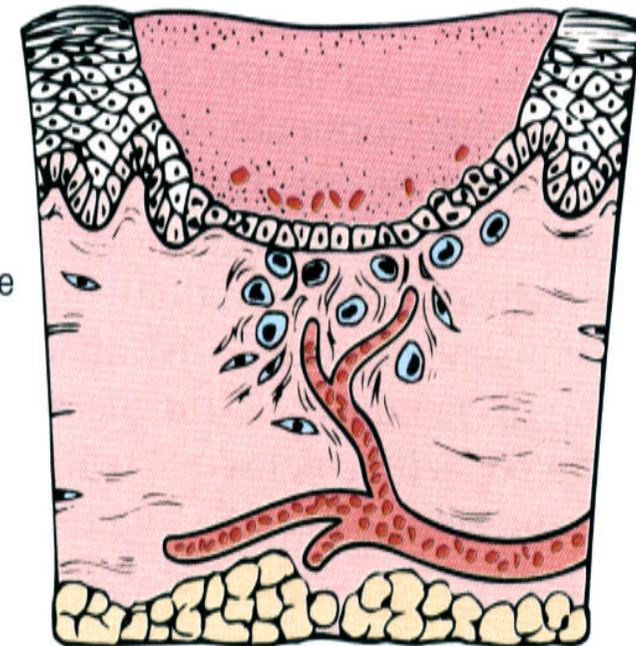
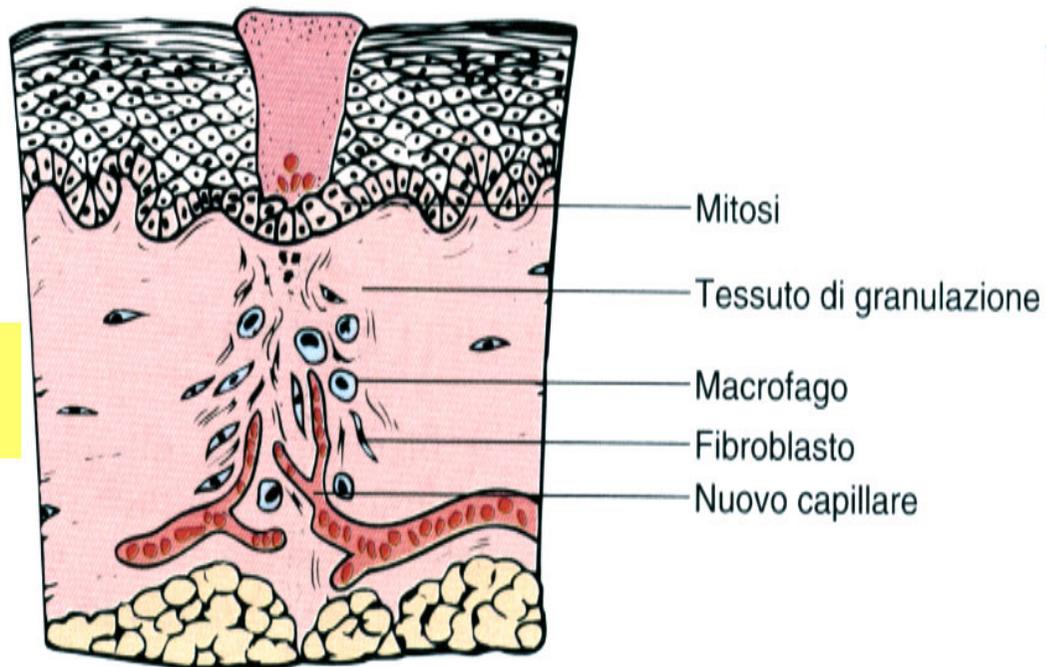
La fuoriuscita di sangue viene arrestata dalla coagulazione (la disidratazione superficiale del coagulo forma la crosta). I neutrofili si muovono verso il coagulo di fibrina.

Il coagulo di fibrina è più abbondante e la reazione infiammatoria più intensa

GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE

3-7 giorni



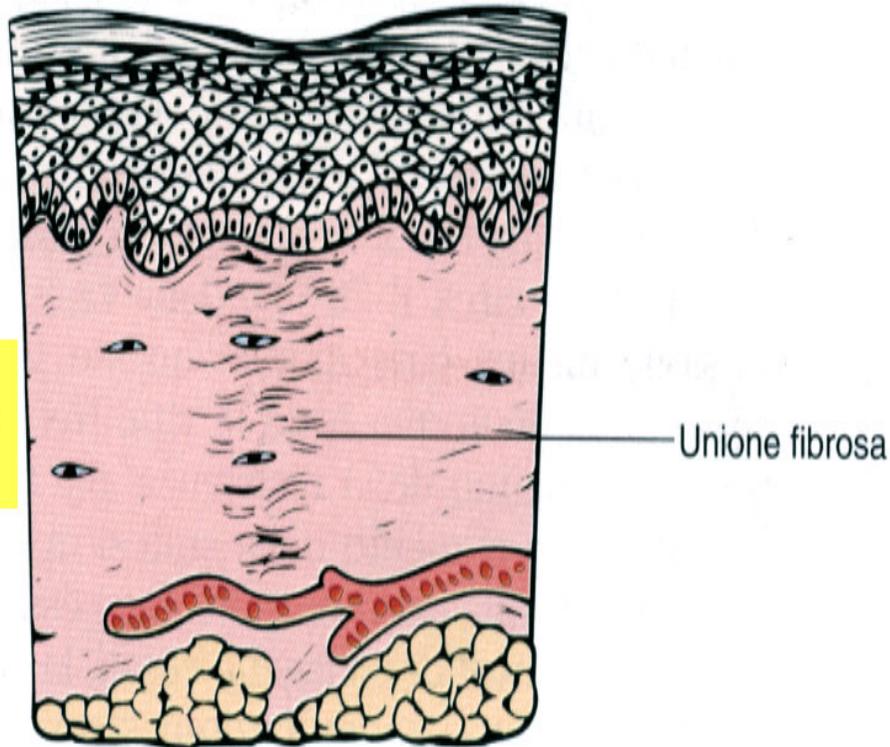
Le cellule epiteliali proliferano formando un nuovo strato sotto la crosta.
Inizia anche la proliferazione dei fibroblasti con formazione del tessuto di granulazione e l'angiogenesi.

Maggior quantità di tessuto di granulazione.

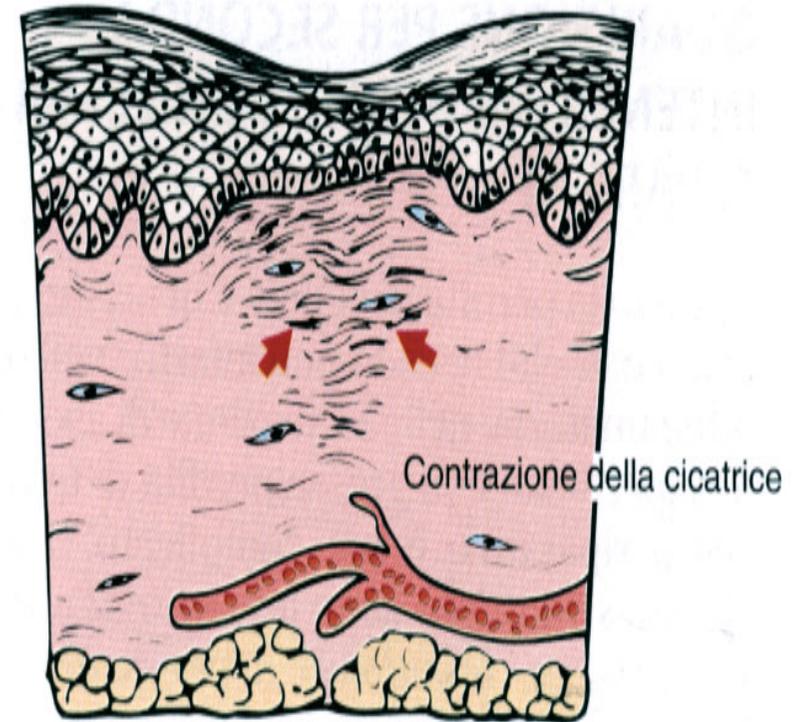
GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE

Settimane



Continua la proliferazione dei fibroblasti e si accumula il collagene (le fibre si dispongono a ponte rispetto all' incisione). Infiltrato linfocitario, edema e neovascolarizzazione scompaiono.



Contrazione della ferita dovuta alla presenza di un reticolo di fibroblasti ai margini della ferita che assumono caratteristiche simili alle cellule muscolari lisce: miofibroblasti = riduzione dello spazio tra i margini

LE DIVERSE FASI RESPONSABILI DELLA GUARIGIONE

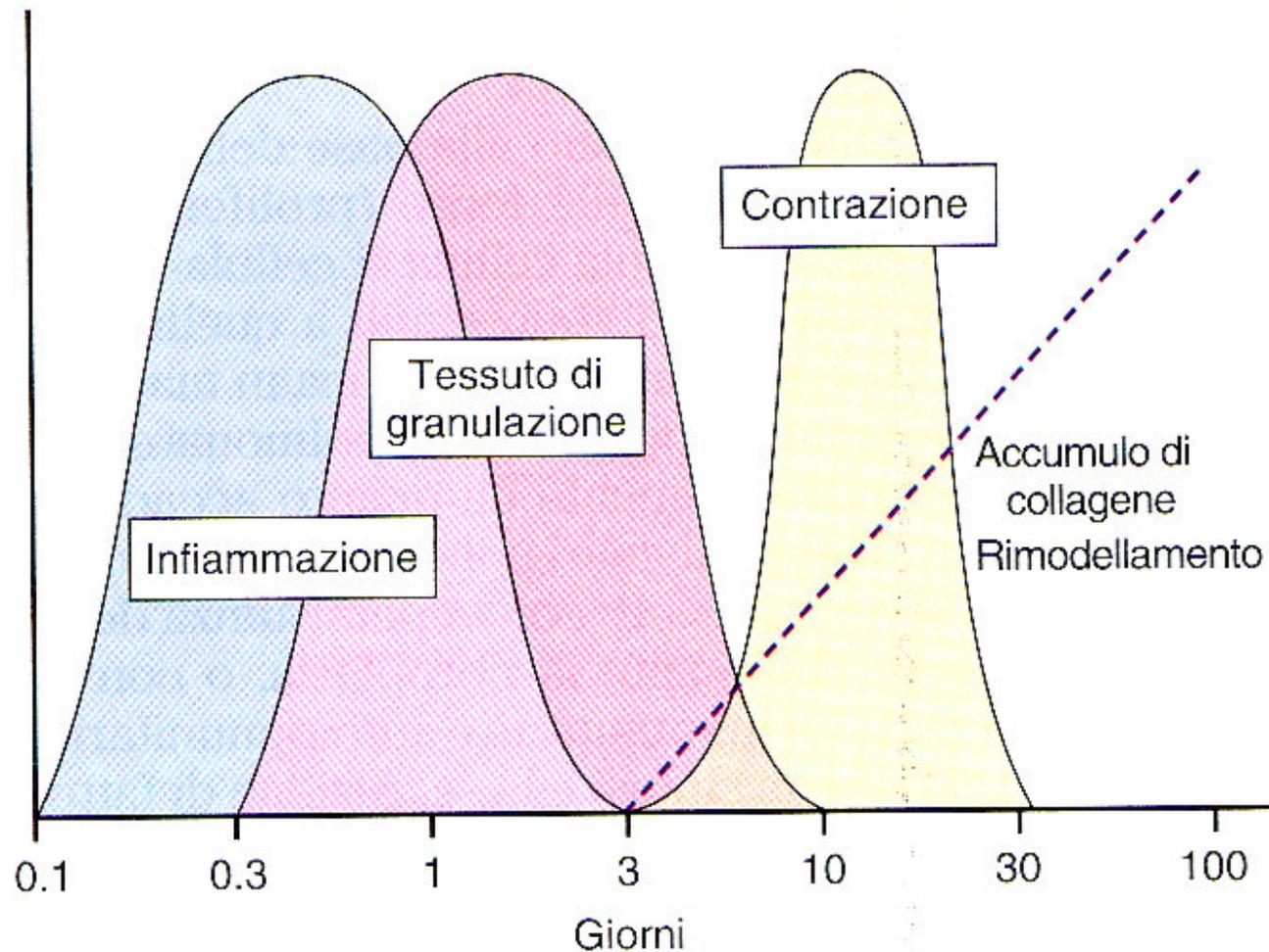


Figura 4-18. Sequenza ordinata delle fasi della guarigione di una ferita. (Modificato da: Clark RA: In Goldsmith LA (ed): Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin, 2nd ed., Vol I. New York, Oxford University Press, 1991, p 577)

Complicanze nella guarigione delle ferite

- Insufficiente formazione della cicatrice:
 - Deiscenza (rottura) della ferita e ulcerazione (inadeguata vascolarizzazione durante la guarigione)
- Eccessiva produzione dei componenti del processo di riparazione:
 - Cicatrice ipertrofica (eccessiva quantità di collagene)
 - Cheloide (il tessuto cicatriziale cresce oltre il limite del tessuto iniziale e non regredisce)

