Corso di Patologia Generale- I anno Prof. Soriani

Lezione 13/11/25

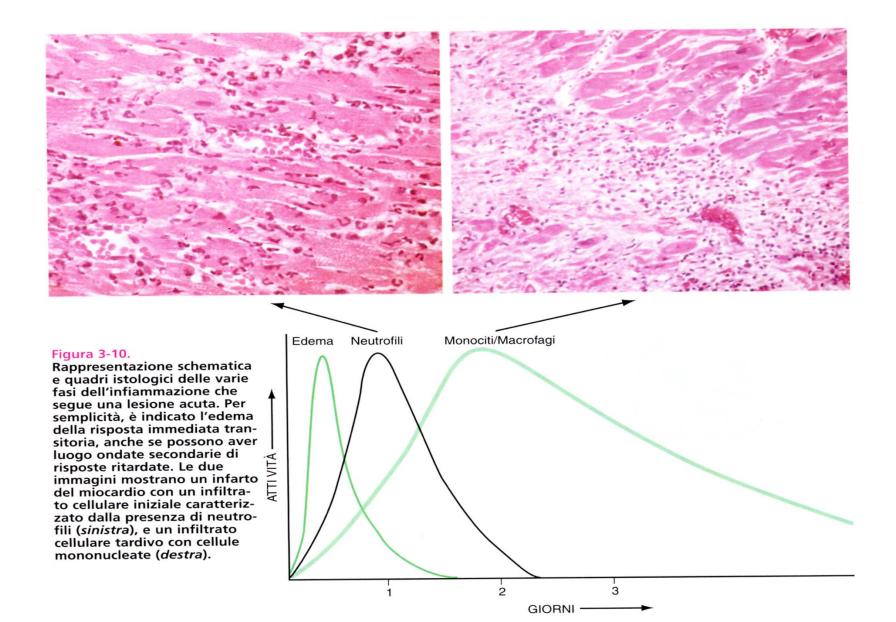
Esiti dell'infiammazione acuta e istoflogosi

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

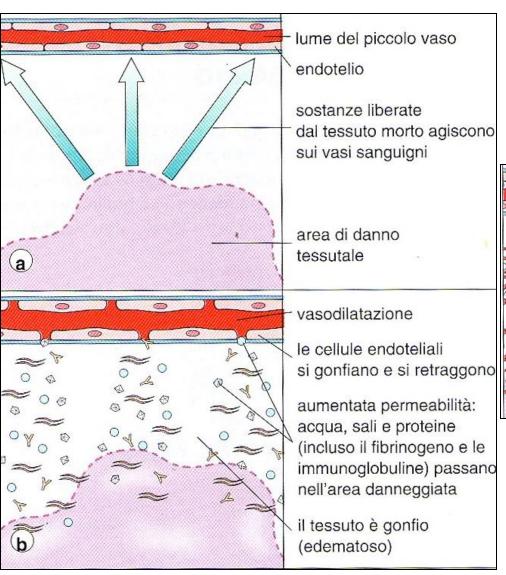


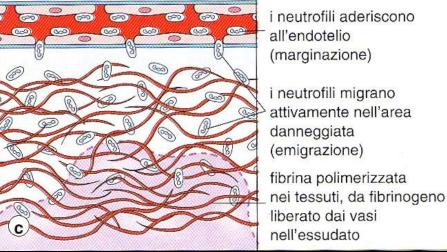
FATTI PRINCIPALI Neutrofili

- 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.



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

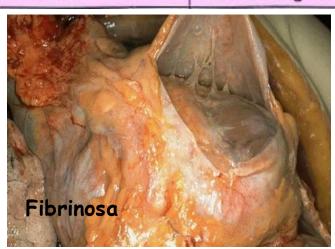
- contiene liquidi, elettroliti e proteine in particolare fibrinogeno/fibrina e anticorpi
- contiene leucociti, principalmente granulociti neutrofili, le cellule principali tra quelle coinvolte nell'infiammazione acuta.

FUNZIONI

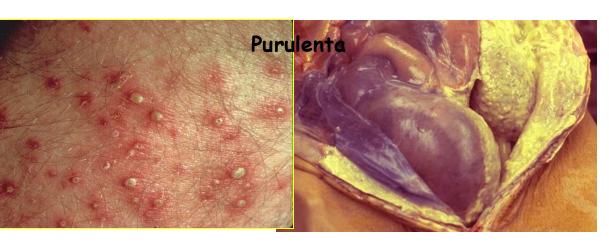
- diluizione di tossine batteriche e loro neutralizzazione da parte di anticorpi
- opsonizzazione del patogeno da parte di anticorpi e complemento
- coagulazione e deposizione di una fitta rete di fibrina che forma una barriera limitando la propagazione del patogeno e facilitandone l'eliminazione (fagocitosi 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 cellulc.	Ustioni licvi. 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 tibrina, povero in cellule.	Diversi batteri, in particolare lo Pneumococcus lanceolatus ed il Corynebacterium dyphteriae.	Alterazione grave della permeabilità capillare da consentire il passaggio del fibrinogeno.





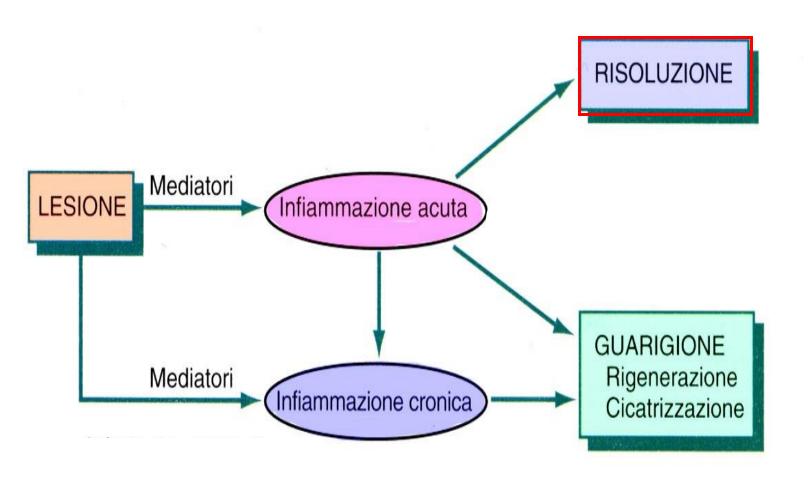
Catarrale o mucosa Infezioni delle alte vie respiratorie e dell' appara digerente	Appare vischioso perchè ricco in muco.	Numerosi virus e batteri.	La flogosi interessa mucose con ghiandole mucipare che versano il loro secreto nell'essu- dato.
Mucopurulenta	Muco-purulento. Oltre al muco contiene molti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





ISTOFLOGOSI

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA





FATTI PRINCIPALI

Risoluzione

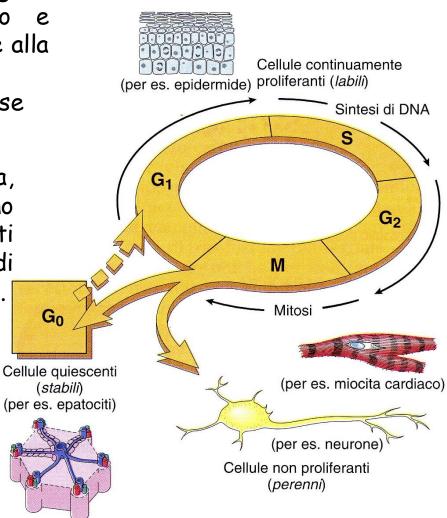
- Risultato finale è il ripristino della normale struttura e funzione, senza esito cicatriziale.
- L'essudato infiammatorio acuto è rimosso per fluidificazione e fagocitosi.
- Lo stroma di sostegno deve essere intatto.
- Le cellule danneggiate devono essere capaci di rigenerare.

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 GO, 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



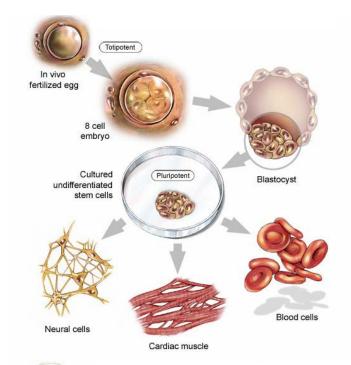
Cellula staminale embrionale:

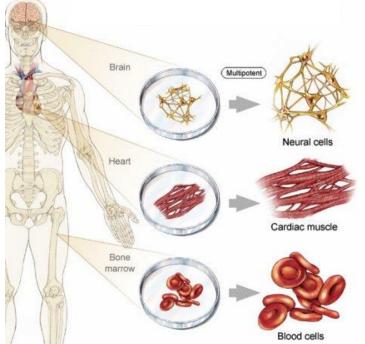
totipotente= puo' dar luogo a tutti i tessuti

Cellula staminale adulta:

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

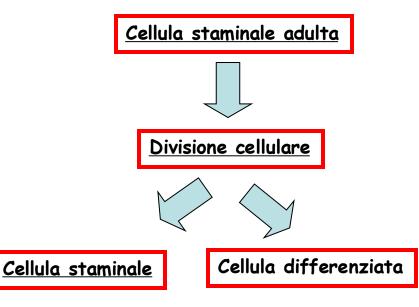
E' presente: nel midollo, nel fegato strato basale dell'epidermide, sistema nervoso centrale, pancreas, cuore





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:

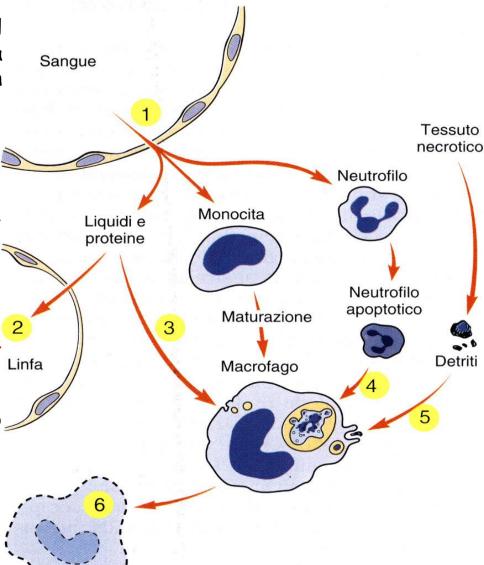
-ripristino della normale permeabilità vascolare;

-cessazione dell'infiltrato leucocitario;

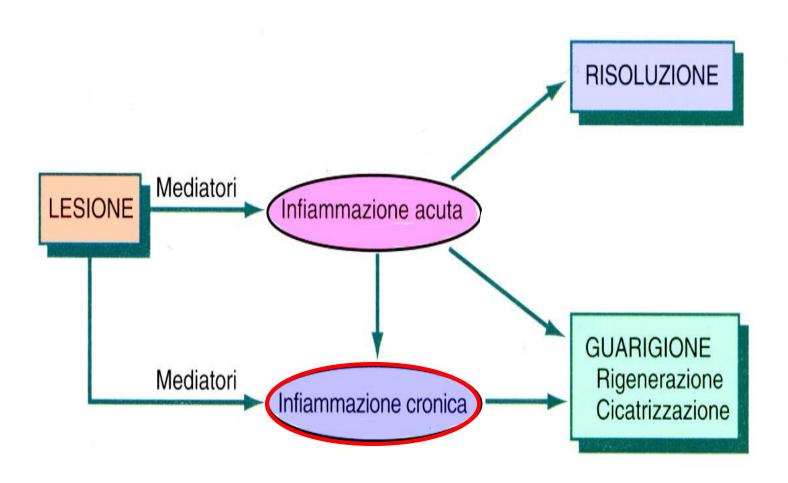
-la morte (in gran parte per apoptosi) dei neutrofili;

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

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



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



INFIAMMAZIONE CRONICA (Istoflogosi)

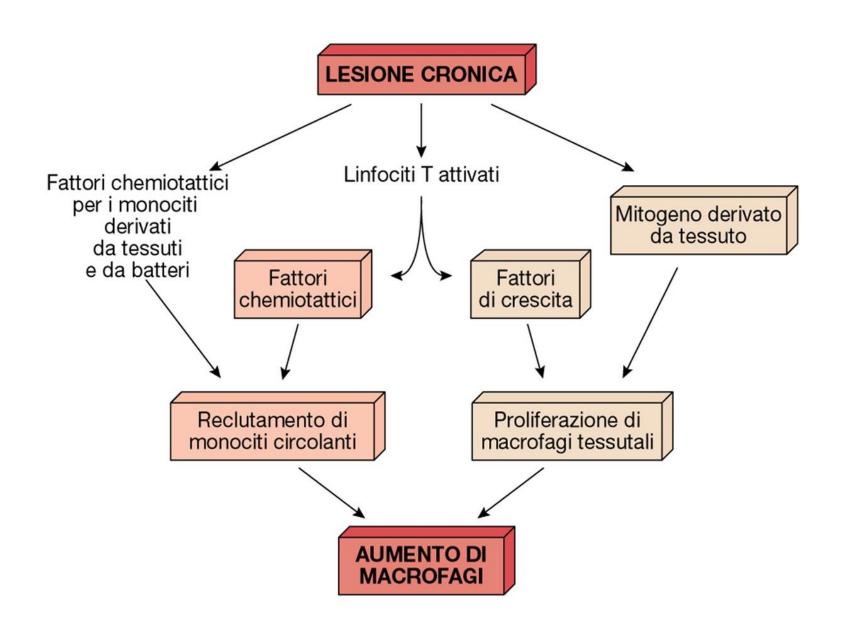
caratterizzata prevalentemente da una risposta cellulare (macrofagi e linfociti) e da scarsi fenomeni vascolari può rappresentare l'evoluzione di un processo infiammatorio acuto o insorgere in seguito ad una risposta immune cellulomediata

Fattori predisponenti includono:

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

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

I macrofagi sono i protagonisti cellulari dell'infiammazione cronical



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

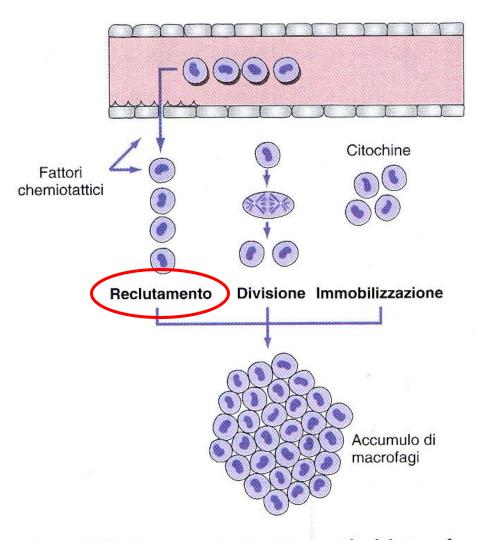


Fig.ura 3-29. Tre meccanismi per l'accumulo dei macrofagi. Il meccanismo più importante è il continuo reclutamento dal circolo. (Adattato da Ryan G, Majno G: Inflammation. Kalamazoo, MI Upjohn, 1977.)

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

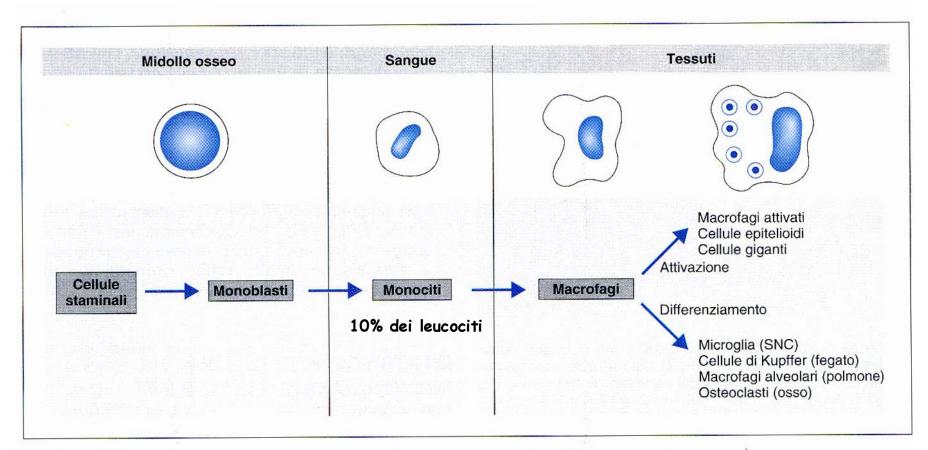
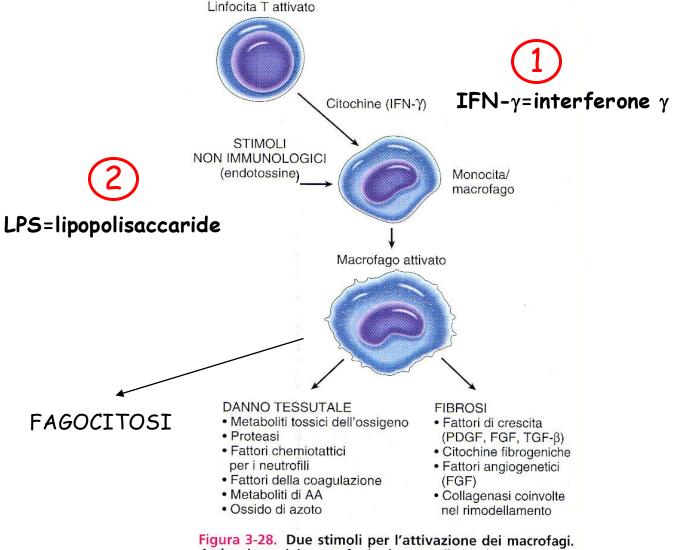


Figura 3-27. Maturazione dei fagociti mononucleati. (Tratto da Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, terza ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

DUE TIPI DI MACROFAGI!

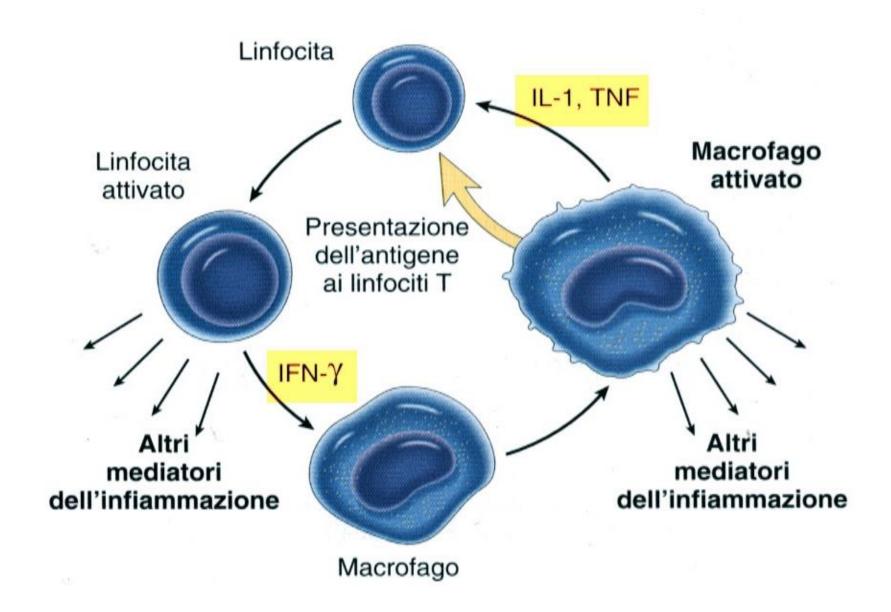
- MACROFAGI RESIDENTI:
 - sono dotati di proprietà fagocitiche e partecipano alle reazioni dei tessuti dove sono localizzati
- MACROFAGI RECLUTATI "DE NOVO": come i monociti da cui continuamente derivano, sono dotati di proprietà fagocitiche, citotossiche e proinfiammatorie.
 - Questi monociti/macrofagi 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!

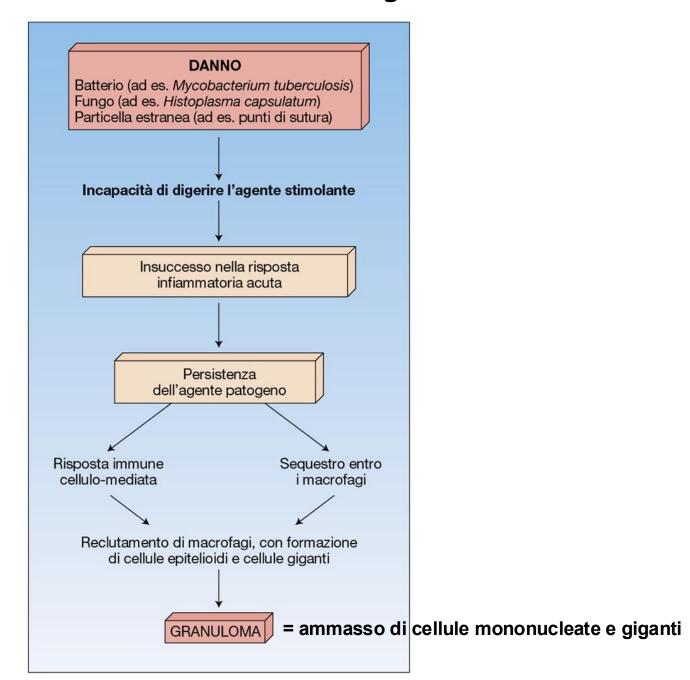


Attivazione dei macrofagi ad opera di citochine prodotte da linfociti T attivati (interferon gamma) o dovuta a stimoli non immunologici, come l'endotossina. Nella figura sono indicate le molecole prodotte dai macrofagi attivati che causano danno tessutale e fibrosi. AA, acido arachidonico; PDGF, fattore 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

CELLULE EPITELIODI CELLULE GIGANTI POLINUCLEATE

FIBROBLASTI

LINFOCITI T

PLASMACELLULE

- 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 patogenicita' intrinseca.

Tabella 6.8. Principali granulomi da corpo estraneo

Eziologia

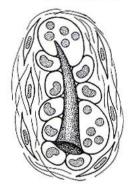
Sono provocati da materiali provenienti dal regno vegetale, animale e minerale o ottenuti per sintesi, tutti caratterizzati da scarsa solubilità e digeribilità, penetrati nell'organismo per via transcutanea o inalatoria.

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)

Caratteristiche istologiche e manifestazioni cliniche

Persistono fino a quando il materiale estraneo non viene eliminato o tolto avendo scarsissima tendenza alla risoluzione spontanea ad eccezione di quelli formatisi 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

Granuloma da corpo estraneo



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

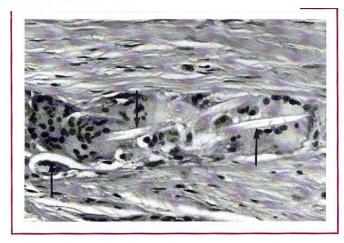
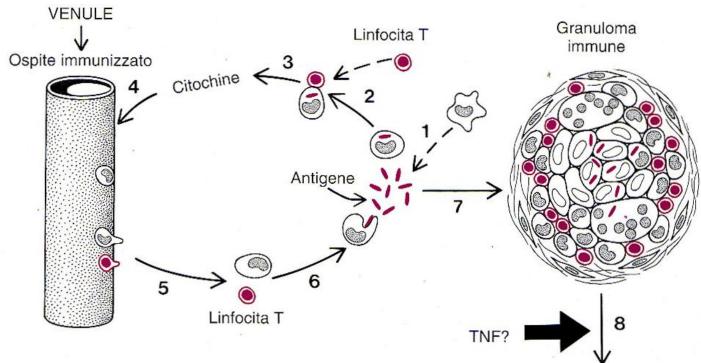


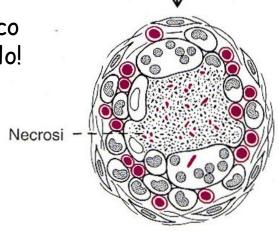
FIGURA 13.23 Granuloma da corpo estraneo in una vecchia cicatrice chirurgica. Fotografia ottenuta con luce parzialmente polarizzata. Il corpo estraneo (freccia) è chiaramente visibile; probabilmente rappresenta il residuo di una sutura. Il granuloma è costituito quasi interamente da cellule gignati multipudante.

Granuloma di tipo immunologico o immune

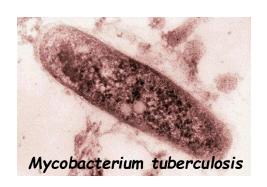


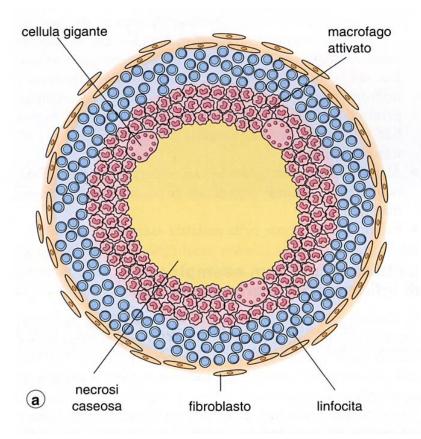
Il granuloma si trova in uno stato dinamico che dura fino a quando persiste lo stimolo!

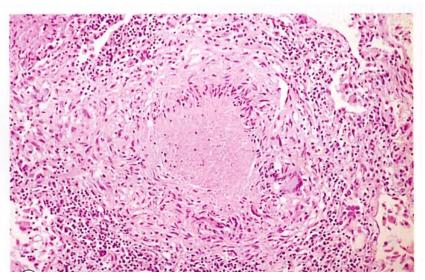
Il GRANULOMA è un nodulo di 0,5-2 mm di diametro formato da una regione centrale di MACROFAGI (cellule epitelioidi-cellule giganti multinucleate) ed una zona Periferica di LINFOCITI e FIBROBLASTI; nella maggior parte dei casi è presente un' intensa fibrosi che finisce per incapsulare il materiale estraneo.



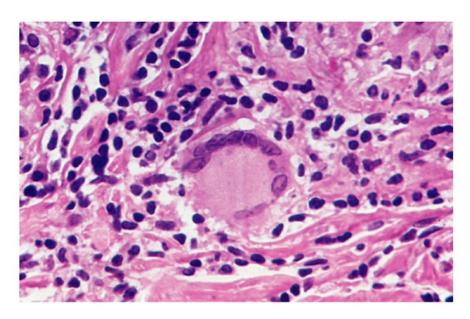
IL GRANULOMA TUBERCOLARE O TUBERCOLO







IL GRANULOMA

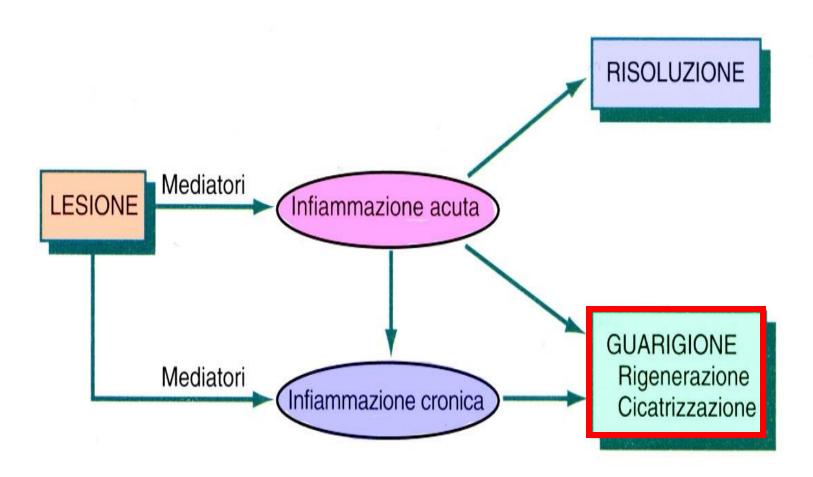


LA CELLULA GIGANTE

Tabella 3-9. ALCUNI ESEMPI DI INFIAMMAZIONI GRANULOMATOSE

MALATTIA	CAUSA	REAZIONE TESSUTALE	
Tubercolosi	Mycobacterium tuberculosis	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	Mycobacterium leprae	Presenza di bacilli acido resistenti nei macrofagi; granulo- mi a cellule epiteliodi	
Sifilide	Treponema pallidum	Gomma: lesione microscopica o macroscopica, con paliz- zate di istiociti; infiltrato di plasmacellule; le cellule al centro sono necrotiche, non viene perduta l'architettu- ra cellulare	
Malattia da graffio di gatto	Bacilli Gram-negativi	Granuloma stellato o circolare contenente detriti granula- ri centrali e neutrofili; rare le cellule giganti	

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



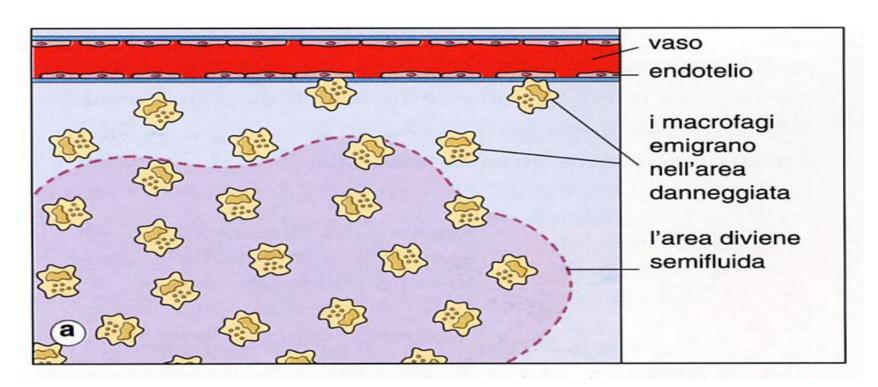
Guarigione per riparazione:

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

*I capillari pre-esistenti del tessuto non danneggiato formano nuovi capillari nell'area danneggiata che e' 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.

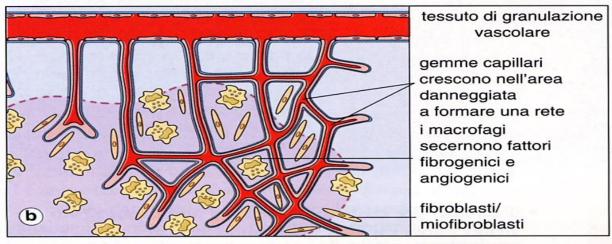
- *C'e' una crescita progressiva di fibroblasti e miofibroblasti e la perdita di tessuto e' riempita con la rete di capillari, fibroblasti proliferanti e macrofagi residui (tessuto di granulazione fibrovascolare).
- *Gli spazi che restano fra i vasi si riempiono di fibroblasti che sintetizzano collagene (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.

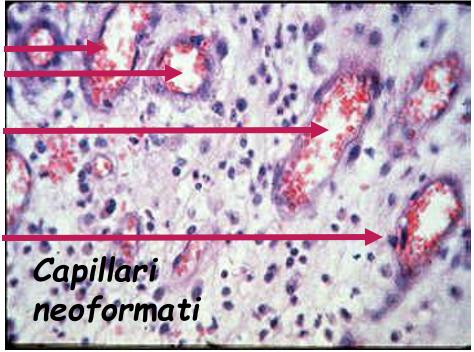
1. La rimozione dei detriti da parte dei macrofagi



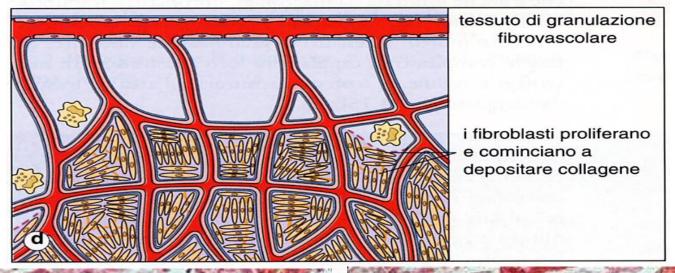
I macrofagi che migrano nell'area danneggiata rimuovono i detriti e rilasciano fattori che stimolano l'angiogenesi, la proliferazione dei fibroblasti e la secrezione di fibre collagene.

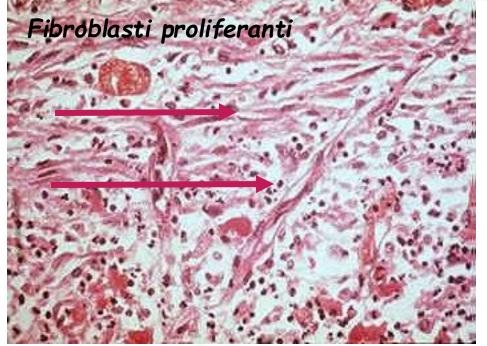
2. La formazione del tessuto di granulazione vascolare

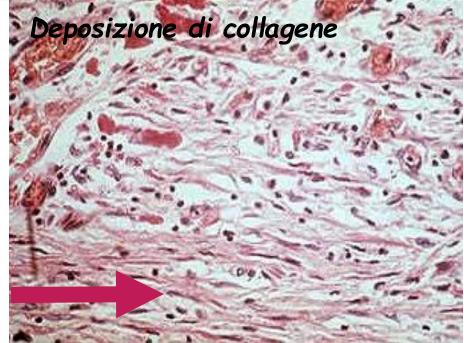




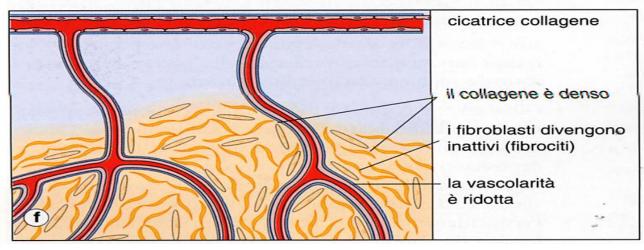
3. Il tessuto di granulazione fibrovascolare





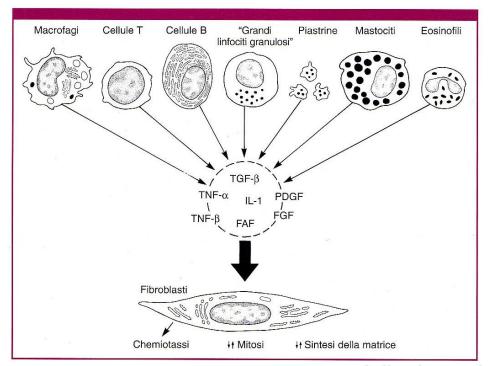


4. La formazione della cicatrice









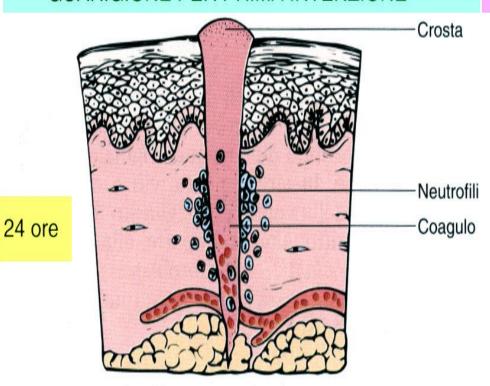
Fattori di crescita controllano fasi specifiche

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

LE FASI DEL PROCESSO DI RIPARAZIONE DELLE FERITE

GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE



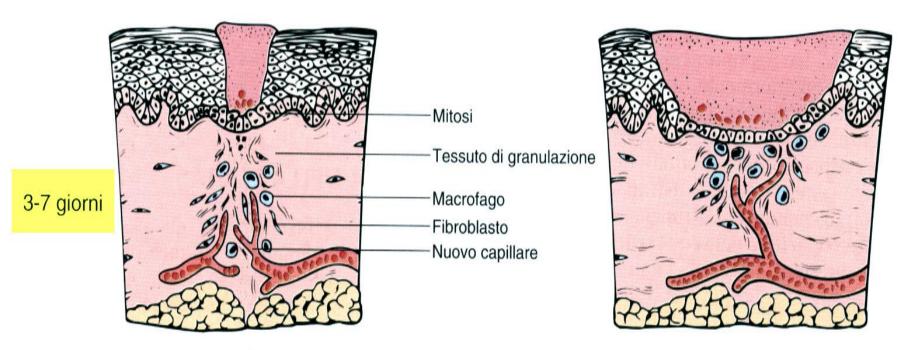
La fuoriuscita di sangue viene arrestata dalla coagulazione (la disidratazione superficiale del coagulo forma la crosta). I neutrofili si muovono verso il coagulo di fibrina.

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE



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

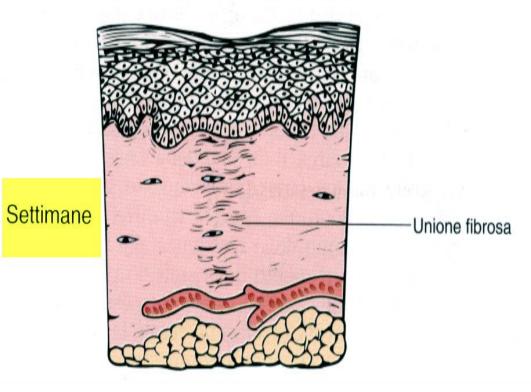
GUARIGIONE PER PRIMA INTENZIONE



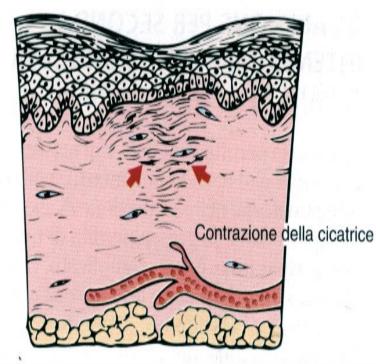
Le cellule epiteliali proliferano formando un nuovo strato sotto la crosta. Inizia anche la proliferazione dei fibroblasti con formazione del tessuto di granulazione e l'angiogenesi.

Maggior quantità di tessuto di granulazione.

GUARIGIONE PER SECONDA INTENZIONE



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

=riduzione dello spazio tra i margini

LE DIVERSE FASI RESPONSABILI DELLA GUARIGIONE

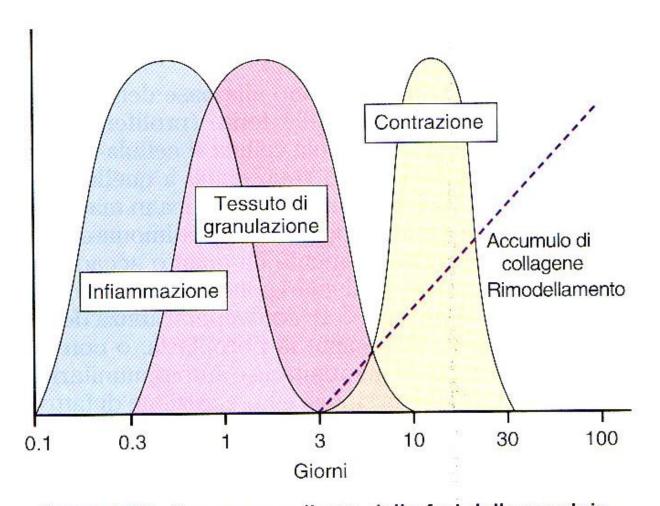


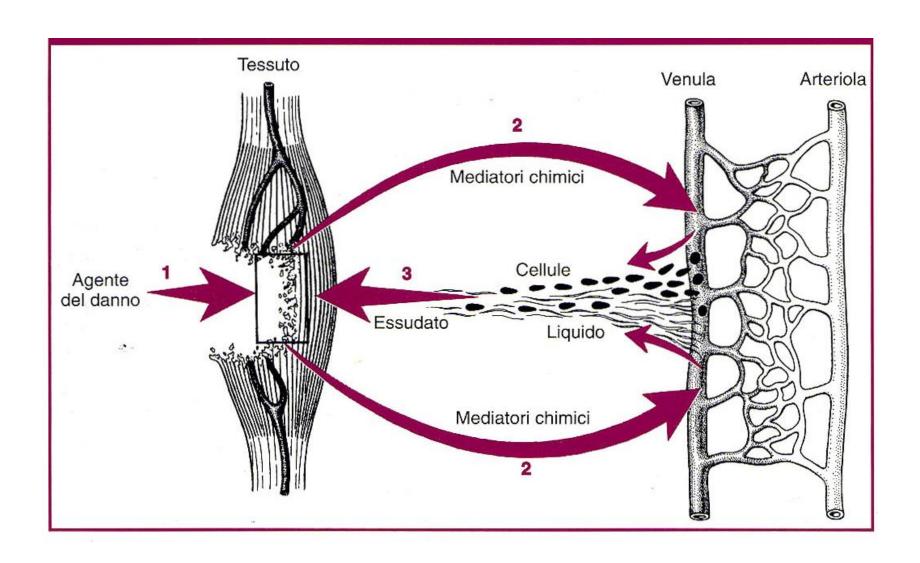
Figura 4-18. Sequenza ordinata delle fasi della guarigione di una ferita. (Modificato da: Clark RA: In Goldsmith LA (ed): Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin, 2nd ed., Vol I. New York, Oxford University Press, 1991, p 577)

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)

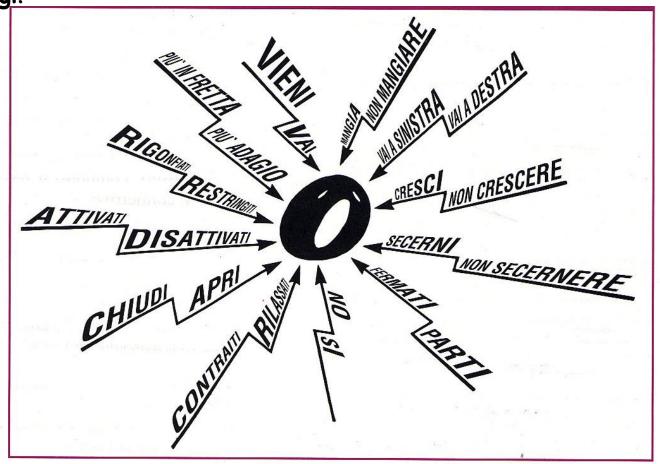


Il processo infiammatorio è promosso da mediatori chimici



Nel tessuto infiammato ogni cellula è sottoposta ad una miriade di

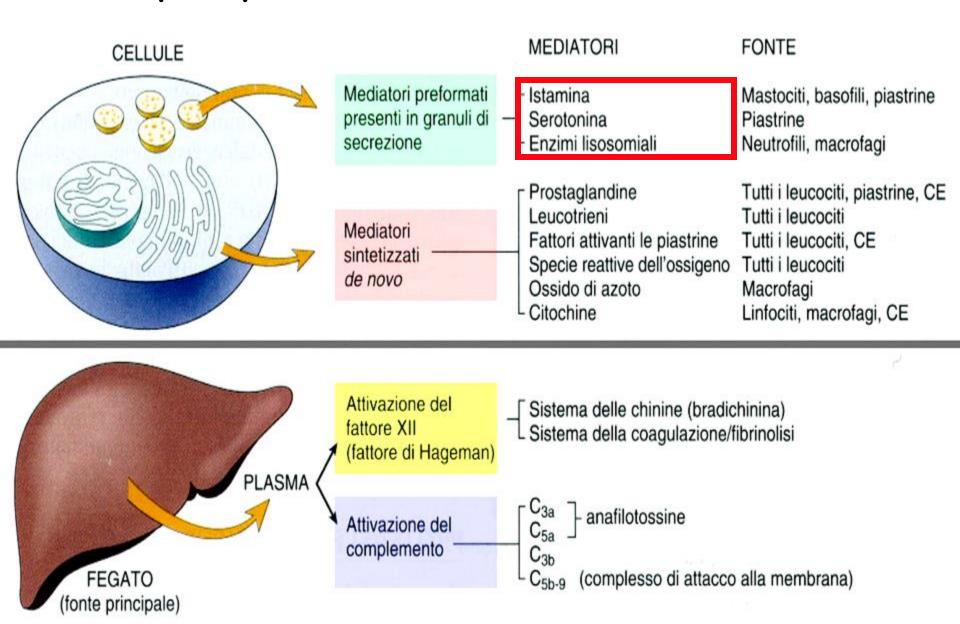
messaggi!



Come rispondono le cellule?

- · MOVIMENTO
- ·SECREZIONE

I principali mediatori chimici dell'infiammazione



Mediatori preformati

Istamina e serotonina

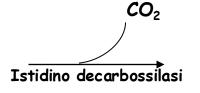
Vasodilatazione; aumento della permeabilità vasale

Enzimi lisosomiali

Degradazione della membrana basale; secrezione di muco a livello bronchiale; attivazione del complemento Amine vasoattive : Istamina Serotonina

ISTAMINA

L-istidina



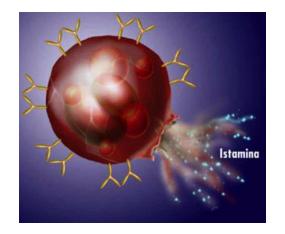
Istamina

inibizione da parte dei glucocorticoidi

Prodotta da : Mastociti

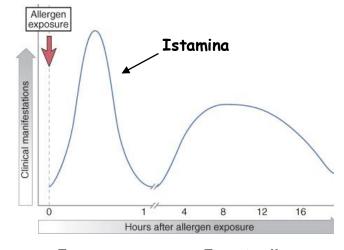
Basofili

Piastrine



Svolge un ruolo nelle fasi più precoci dell'infiammazione regolando il calibro

e la permeabilità vasale



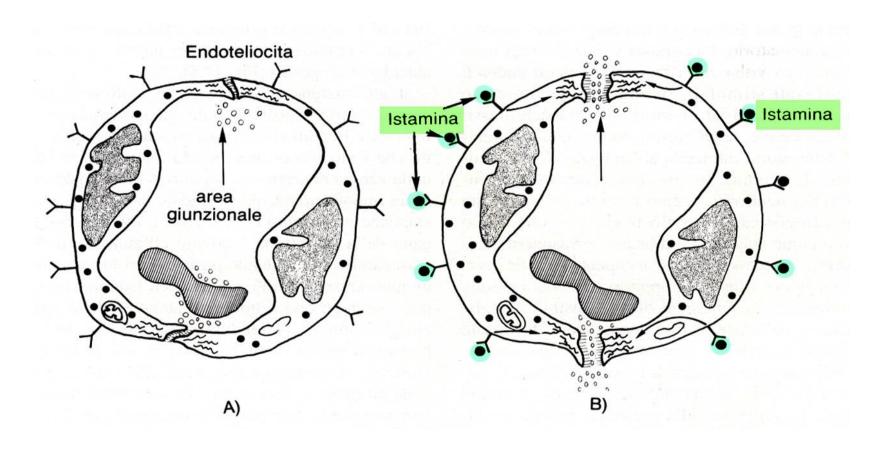
Fase precoce

Fase tardiva

Viene rapidamente degradata ad opera di enzimi

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.

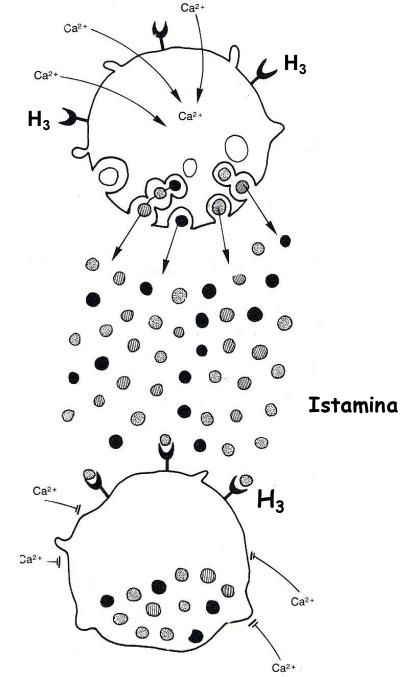
Recettori dell'istamina

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

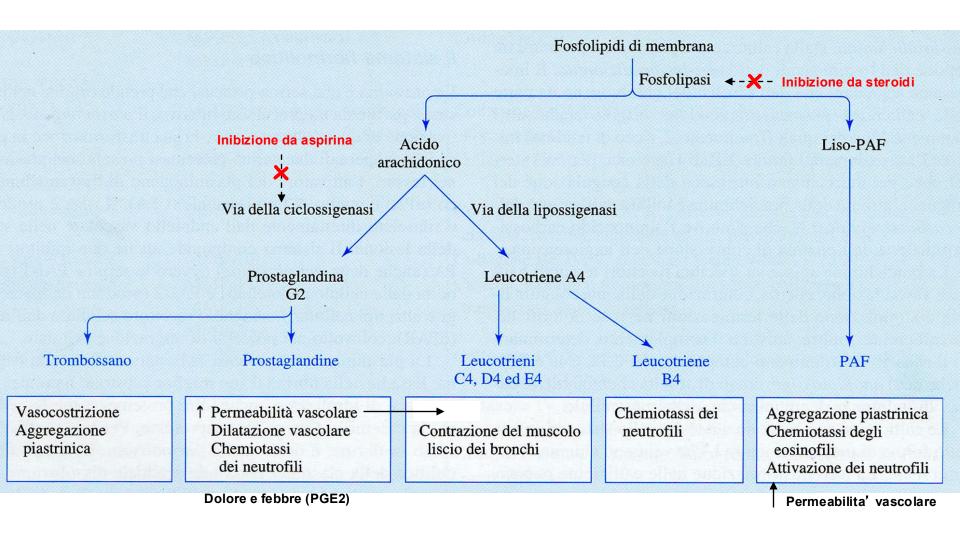
Vasodilatazione; contrazione della muscolatura liscia; chemiotassi; febbre; dolore

Fattore attivante le piastrine (PAF)

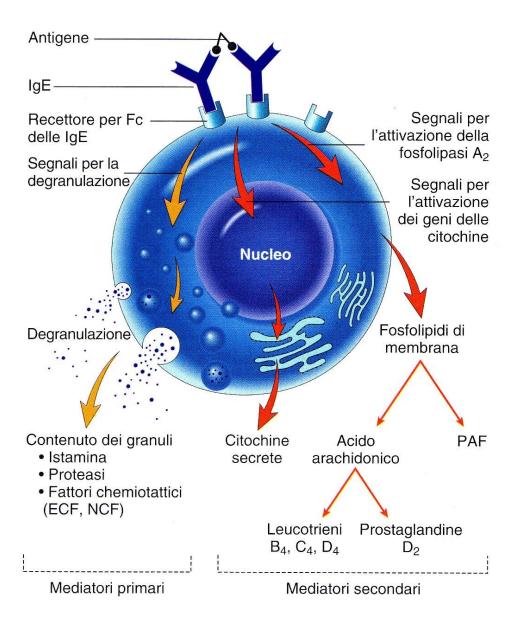
Aggregazione e degradazione piastrinica; aumento della permeabilità vasale; chemiotassi

Mediatori di nuova sintesi:

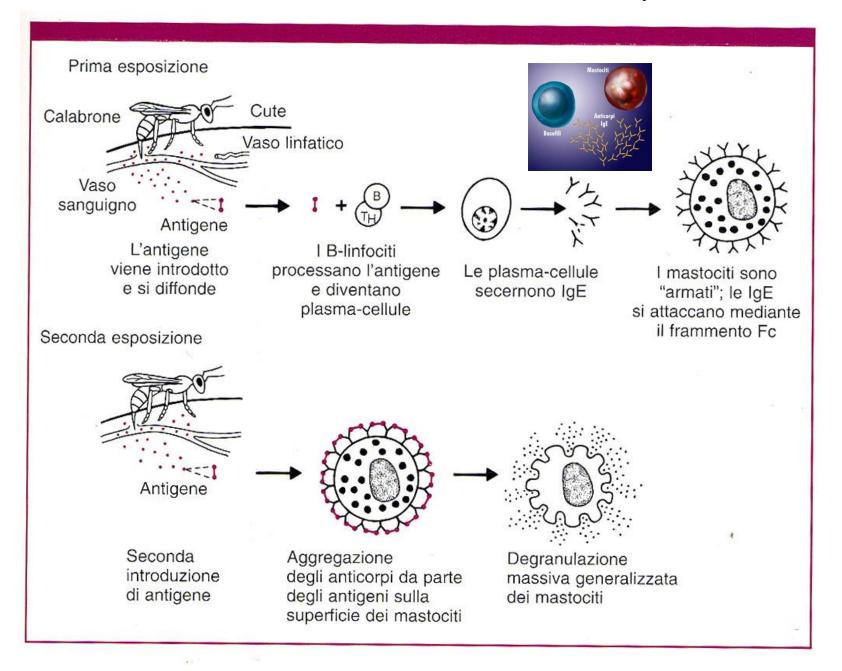
METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO L'acido arachidonico è presente a livello dei lipidi di membrana in particol di mastociti, piastrine e macrofagi



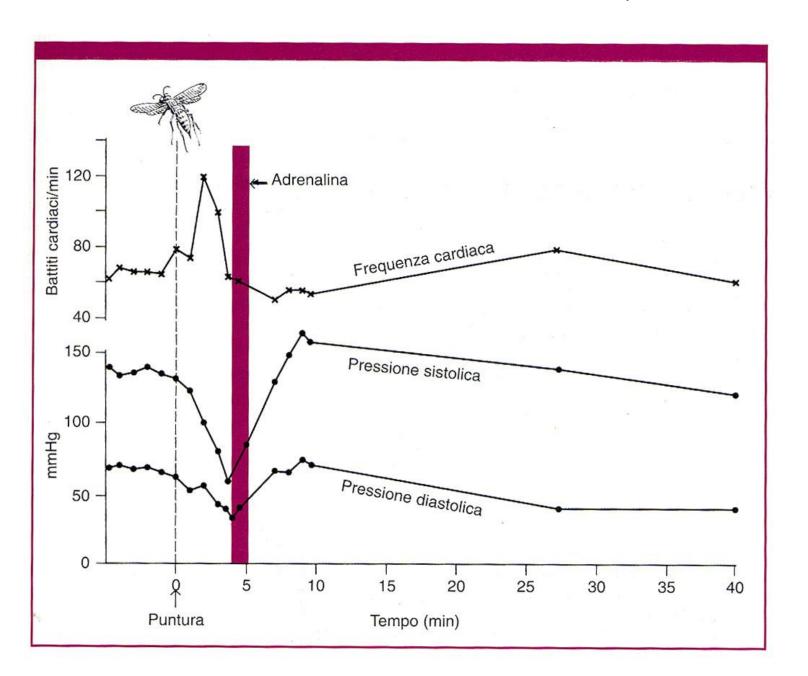
I MASTOCITI: mediatori cellulari della reazione allergica



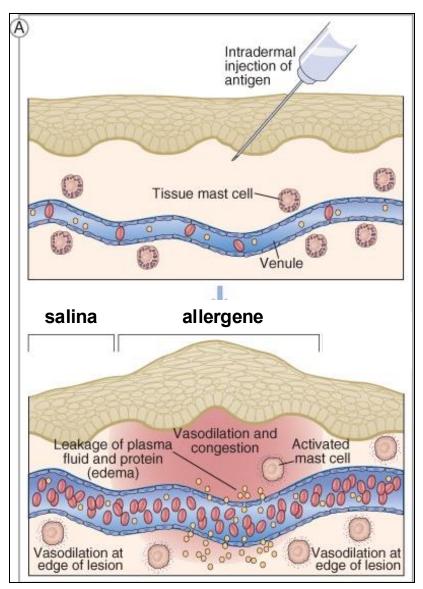
Il meccanismo dell'anafilassi innescata da puntura d'insetto

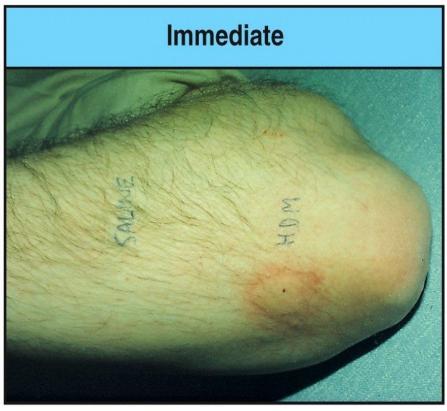


Effetti dello shock ANAFILATTICO causato da puntura d'insetto



La reazione ponfo-eritematosa





I principali mediatori chimici dell'infiammazione



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.

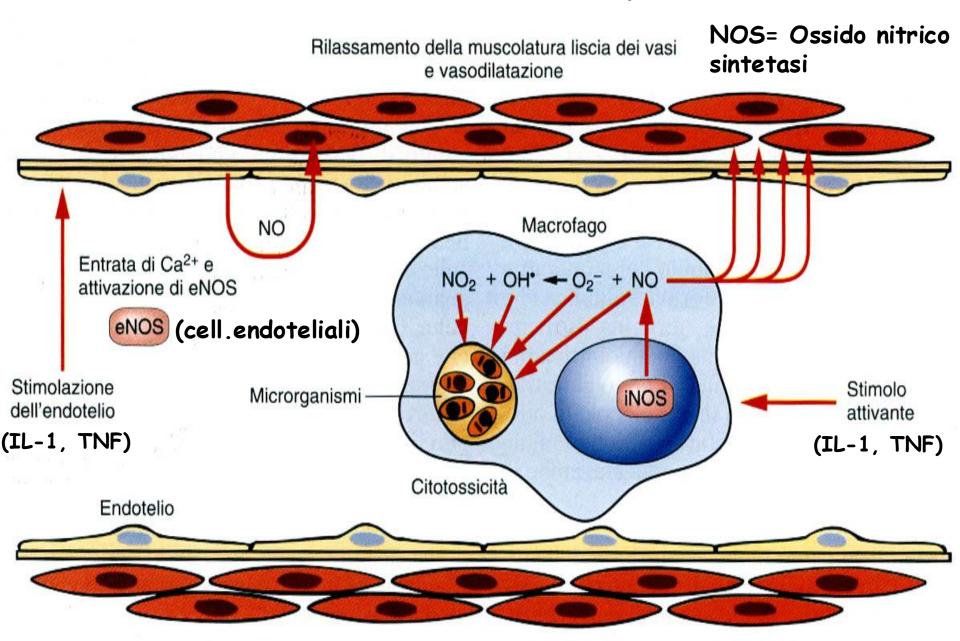


Nell'organismo l'NO si produce a partire dall'aminoacido L-Arginina che viene convertito in L-Citrullina per azione degli enzimi Nos (ossido nitrico sintetasi).

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



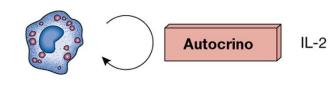
MEDIATORI DI NUOVA SINTESI: LE CITOCHINE

- 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.

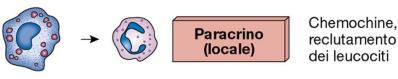
Macrofagi

-Le citochine agiscono legandosi a recettori specifici e la loro azione può essere:

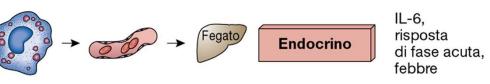
AUTOCRINA, quando agisce sulla stessa cellula che l'ha prodotta



PARACRINA, quando agisce su cellule vicine

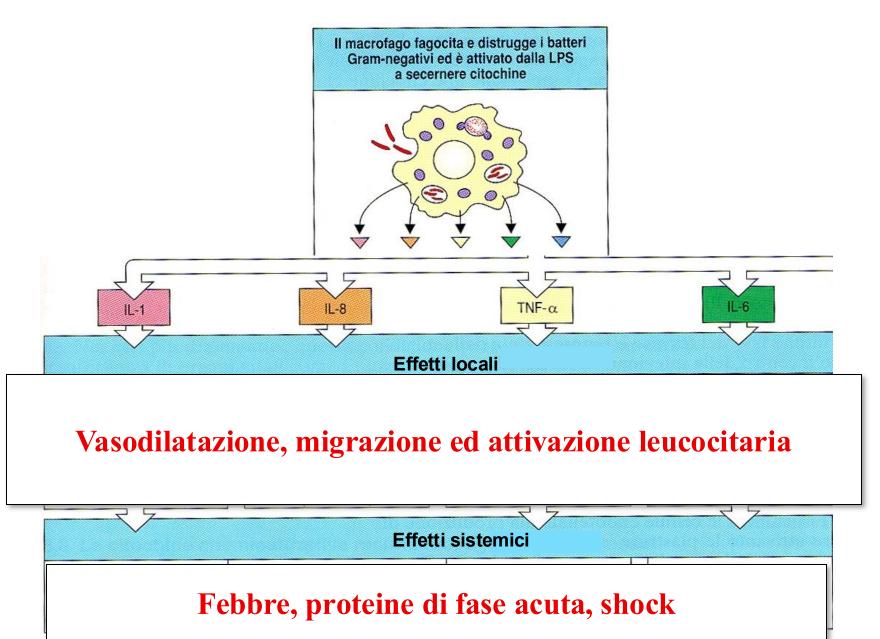


ENDOCRINA, quando agisce su cellule distanti



Mediatori di nuova sintesi:

LE CITOCHINE INFIAMMATORIE



Cinetica di sintesi delle citochine pro-infiammatorie

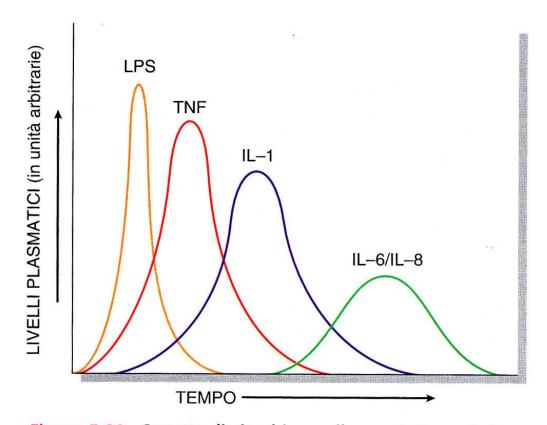


Figura 5-20. Cascata di citochine nella sepsi. Dopo il rilascio del lipopolisaccaride (LPS), vengono secreti ad ondate successive il fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina 1 (IL-1) e IL-6. (modificato da Abbas AK et al: Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

OPIS

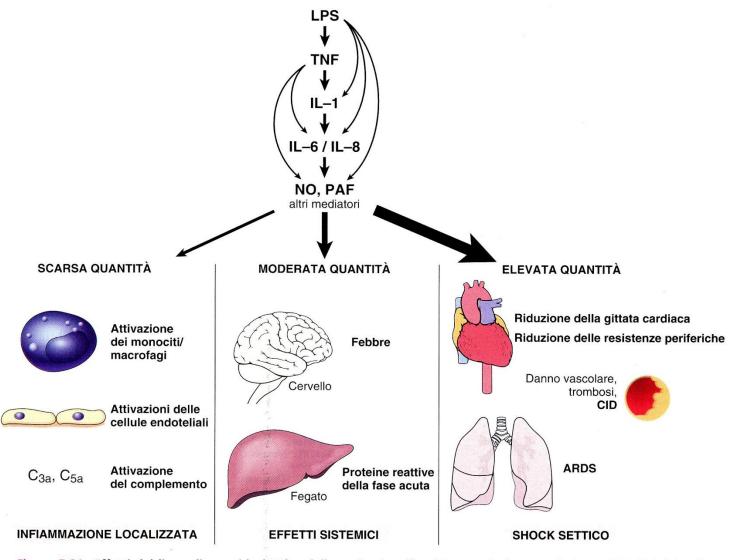
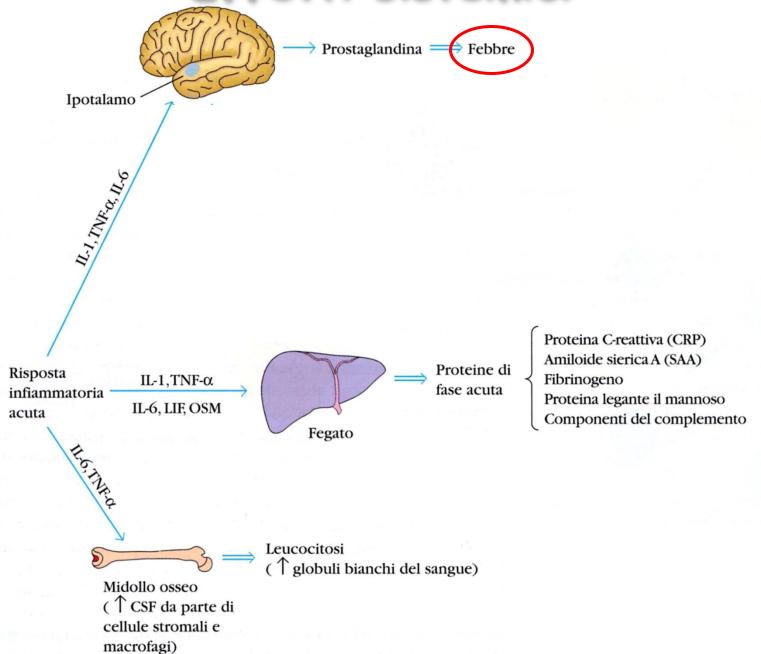
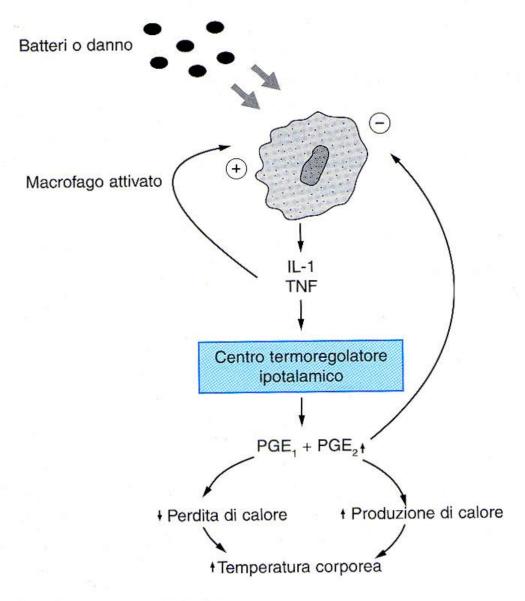


Figura 5-21. Effetti del lipopolisaccaride (LPS) e delle molecole effettrici secondariamente indotte. LPS dà inizio alla cascata di citochine situate a valle, descritta nella Figura 5-20. Inoltre, come indicato, LPS e altri fattori possono stimolare direttamente la produzione di citochine. Gli effettori 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, coaugulazione 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



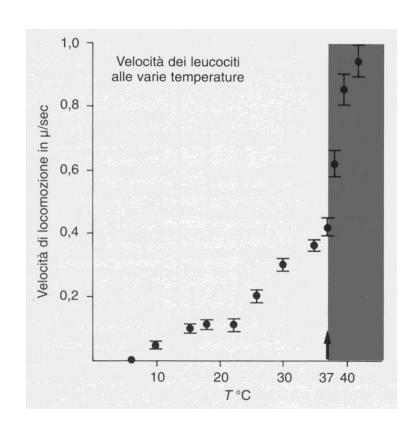


Il meccanismo della febbre.

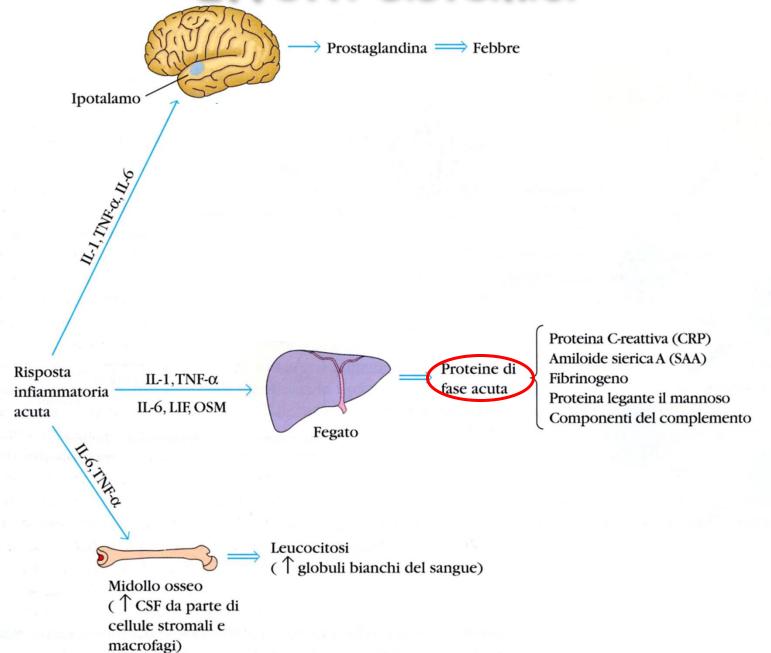
A cosa serve la febbre?

 Aumento della mobilità leucocitaria

 Aumento del metabolismo cellulare

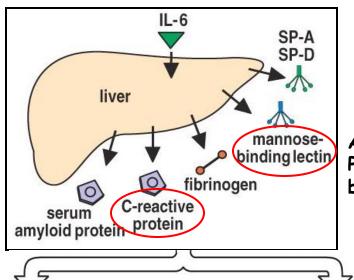


Effetti sistemici



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).



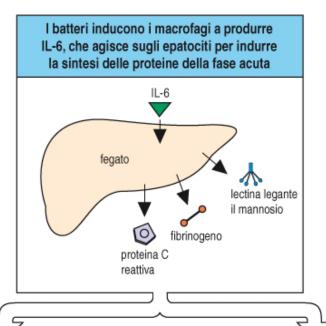
MBL=lectina legante il mannosio

PCR=proteina C reattiva

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

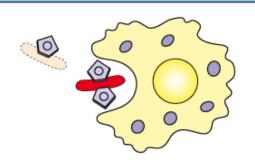








La proteina C reattiva lega la fosfocolina sulla superficie dei batteri ed agisce come opsonina e come attivatore del complemento



La lectina legante il mannosio si lega ai carboidrati sulla superficie dei batteri ed agisce come opsonina e come attivatore del complemento

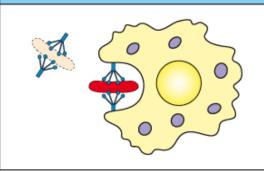


Figura 2.38 La risposta della fase acuta aumenta la quantità di molecole di riconoscimento dell'immunità innata. Le proteine della fase acuta vengono prodotte dal fegato in risposta alle citochine rilasciate dai fagociti in presenza di batteri. Nell'uomo comprendono la proteina C reattiva, il fibrinogeno 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 cercarne:

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 chiururgici, ustioni)

L'aumento si riscontra già nella $6^{\alpha}-8^{\alpha}$ 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

batteriche	virali	Parassitarie	non infettive	necrotici	Neoplasie
Meningiti Va	patiti aricella arotite	Malaria Toxoplasmosi Pneumocistitis carinii	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.

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:

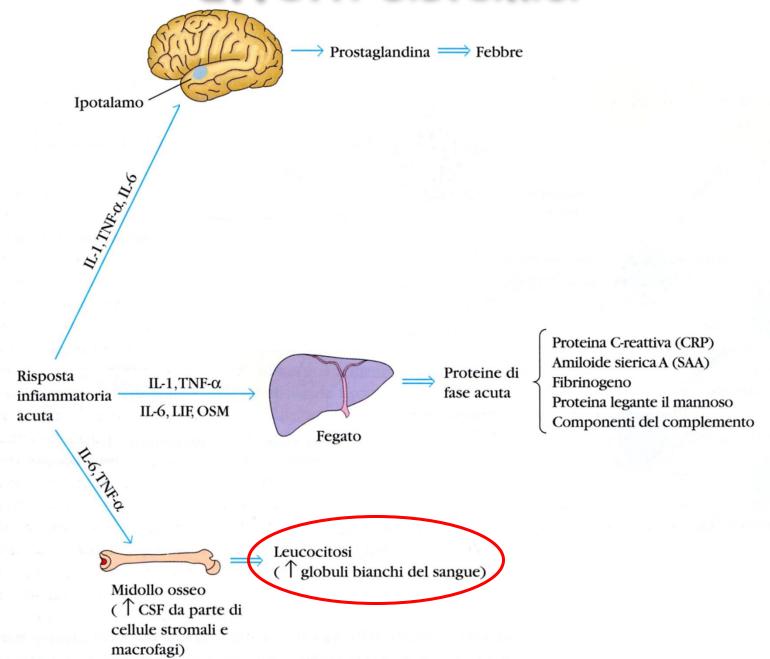
Dnocassi

Patolgie infettive	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 mestastatizzati	Anemie gravi Sindromi uremico- emolitiche Emoraggie 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 RBC vengono lasciati sedimentare segnali per definire indisturbati dentro l'altezza della colonna il tubo cilindrico La distanza sedimentata in Strato di plasma mm/ora è la velocità di sedimentazione Strato di RBC



Effetti sistemici

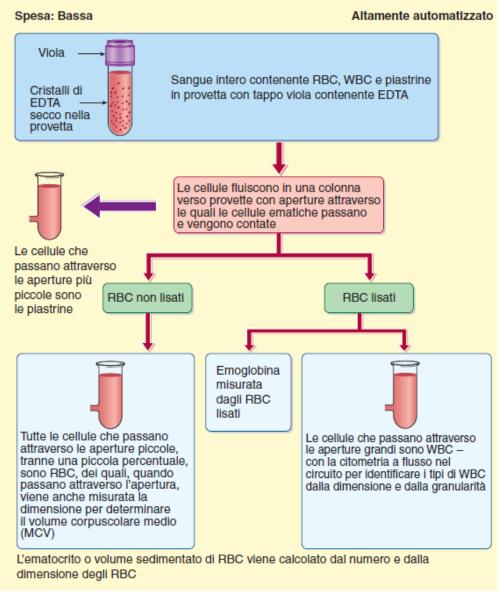


Leucocitosi

- ·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.

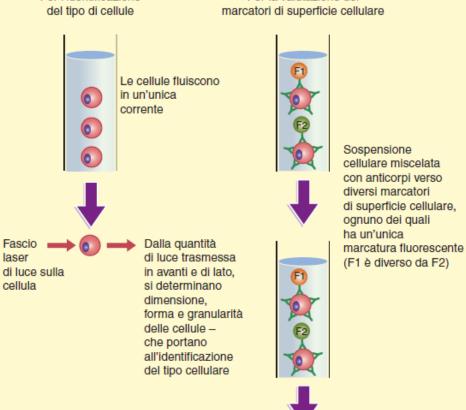
Conteggio delle cellule ematiche con contaglobuli automatizzato per la conta differenziale dei leucociti





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





Dato che le cellule fluiscono in una corrente all'interno dello strumento e vengono esposte ad una luce laser, ogni composto fluorescente può venire identificato – le cellule fluorescenti sono positive per il marcatore di superficie con lo specifico anticorpo fluorescente per quel marcatore di superficie



Fascio

laser

cellula