



Danno tessutale



Inflammatione



Meccanismo di difesa



**Circoscrizione
agente
eziologico**



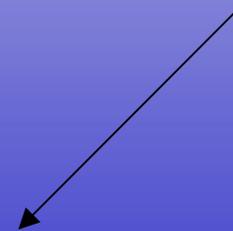
**Eliminazione
agente
eziologico**

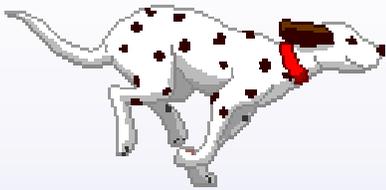


**Riparazione
danni
tessutali**



Guarigione





Danno tissutale



Infiammazione



Meccanismo di difesa



Circoscrizione

ed

eliminazione

agente eziologico



Guarigione

Circoscrizione

e

persistenza

agente eziologico



Flogosi cronica

Diffusione

agente eziologico



Morte

Inflammation e Riparazione

possono diventare



Dannosi per l'organismo

possono dare



Malattia



FLOGOSI o INFIAMMAZIONE

è un meccanismo difensivo che l'organismo attua quando deve neutralizzare l'azione patogena di un agente flogogeno. Risulta costituita da una sequela di eventi articolati nel tempo e circoscritti nello spazio, a sede prevalentemente vascolare e mesenchimale, che si producono in un tessuto come risposta generica ed aspecifica.

L'agente flogogeno può essere di natura

- 1) FISICA: Radiazioni ionizzanti ed eccitanti, caldo (ustioni), freddo (congelamento e assideramento), ultrasuoni, elettricità, variazioni della pressione atmosferica, traumi
- 2) CHIMICA: Veleni animali (serpenti) e vegetali, eso ed endotossine.
- 3) BIOLOGICA : Macroparassiti (acari, zecche, vermi) e microparassiti (protozoi), batteri, miceti e virus.



- La flogosi è quindi un "Processo dinamico e circoscritto"
- L'organismo non rimane estraneo ai fenomeni reattivo-difensivi locali (febbre e anticorpopoiesi).
- La risposta è sempre la stessa da un punto di vista qualitativo, qualunque sia la causa .
- L'agente flogogeno può agire in maniera diretta o indiretta (liberazione da parte dei tessuti e delle cellule lese di sostanze flogogene).

- Anche se è un processo difensivo, in alcuni casi la flogosi supera le necessità locali di risposta agli insulti e produce essa stessa un danno.
- Le manifestazioni di ordine regressivo (necrosi) possono essere la conseguenza della flogosi, ma possono costituirne anche la causa.
- La risposta infiammatoria dipende dalle condizioni generali dell'organismo, dalle condizioni particolari del tessuto, dalla specie, dall'età, e da altri fattori.

I segni clinici che caratterizzano le infiammazioni a livello tissutale, sono conosciuti fin dall'antichità e si riferiscono al fatto che la parte infiammata si presenta arrossata, calda, tumefatta, dolente.

Tali segni, riportati per la prima volta da Celso nel I secolo d.c., sono indicati con i termini di *rubor, calor, tumor e dolor* i quali, insieme *alla functio lesa* (alterazione della funzionalità - aggiunta in seguito da Virchow), sono definiti i *cinque segni cardinali* dell'infiammazione.

I CINQUE SEGNI CARDINALI DEL PROCESSO INFIAMMATORIO

RUBOR = arrossamento dovuto alla dilatazione del letto capillare periferico (arteriole, capillari, venule) e all'iperemia attiva e passiva.

CALOR = aumento della temperatura locale dovuto all'iperemia e all'aumento delle combustioni (l'energia dei processi ossidativi viene trasformata in calore)

TUMOR = tumefazione dovuta in parte all'iperemia e in parte alla formazione dell'essudato.

DOLOR : dovuto alle modificazioni biochimiche locali rapidamente avvertite dalle terminazioni nervose es. produzione di PG che sono algogene e alla compressione dell'essudato.

FUNCTIO LESA = perdita delle funzioni o alterazione della funzionalità.

I “segni cardinali” sono la diretta conseguenza del coinvolgimento, nella risposta infiammatoria, del microcircolo, degli elementi figurati in esso contenuti, delle cellule dello stroma (in particolare i fibroblasti), che portano alla costituzione dell'elemento tipizzante le flogosi stesse: l'essudato, composto da una componente liquida ed una componente cellulare.

Il coinvolgimento “relativo” delle diverse componenti tissutali, tuttavia, non si esprime sempre in modo proporzionato e costante.

ANGIOFLOGOSI :

Flogosi in cui i fenomeni vasculo-ematici (rubor, calor, dolor, tumor) prevalgono su quelli istogeno-proliferativi.

E' generalmente una forma acuta.

ISTOFLOGOSI :

Flogosi in cui i fenomeni istogeno- proliferativi prevalgono su quelli vasculo-ematici.

Generalmente è una forma cronica.

Può essere: → specifica (granulomi)
 ↘ aspecifica (F.interstiziali)

FASI DELLE FLOGOSI

- FASE DELLA VASOCOSTRIZIONE
- FASE DELLA VASODILATAZIONE E DELL'IPEREMIA ATTIVA
- AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASALE
- ESSUDAZIONE LIQUIDA= EDEMA INFIAMMATORIO
- DIAPEDESI ed ESSUDAZIONE CELLULARE
- IPEREMIA PASSIVA
- FENOMENI PRODUTTIVI E RIPARATIVI

1) FASE DELLA VASOCOSTRIZIONE O INIZIALE

La liberazione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e di endoteline determina una vasocostrizione arteriolare transitoria che dura solo pochi secondi e non è costante.

Questa fase è chiamata anche fase di silenzio reattivo.

2) FASE DELLA VASODILATAZIONE O DELLA IPEREMIA ATTIVA

VASODILATAZIONE delle arteriole, che determina un aumento del flusso ematico (IPEREMIA attiva) che è causa di arrossamento e di calore. E' determinata inizialmente dalla comparsa di un RIFLESSO ASSONICO, ovvero un riflesso provocato dall'esistenza di fibre sensitive a funzione vasodilatatrice ed in seguito dalla liberazione di alcuni MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE. 

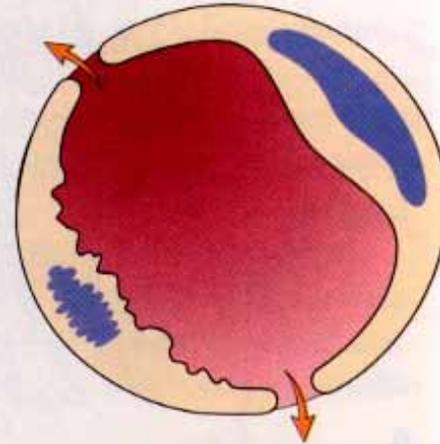
2) AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASALE ED ESSUDAZIONE LIQUIDA

L'AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASALE induce la fuoriuscita dai vasi di liquido di origine plasmatica e il suo accumulo negli spazi interstiziali = edema infiammatorio o parte liquida dell'essudato.

MECCANISMI ALLA BASE DELLA FUORIUSCITA DI LIQUIDI E PROTEINE DAI VASI NELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

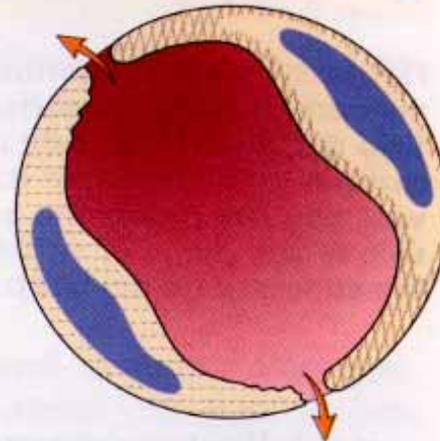
Formazione di aperture: Contrazione delle cellule endoteliali

- Venule
- Mediatori vasoattivi
(istamina, leucotrieni, ecc.)



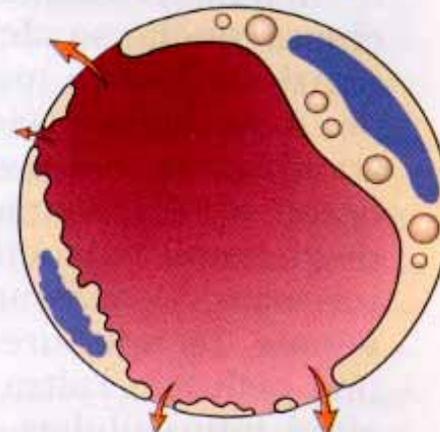
Formazione di aperture: Riorganizzazione del citoscheletro

- Principalmente venule; capillari
- Citochine (ad es. interleuchina-1
e TNF)
- Ipossia



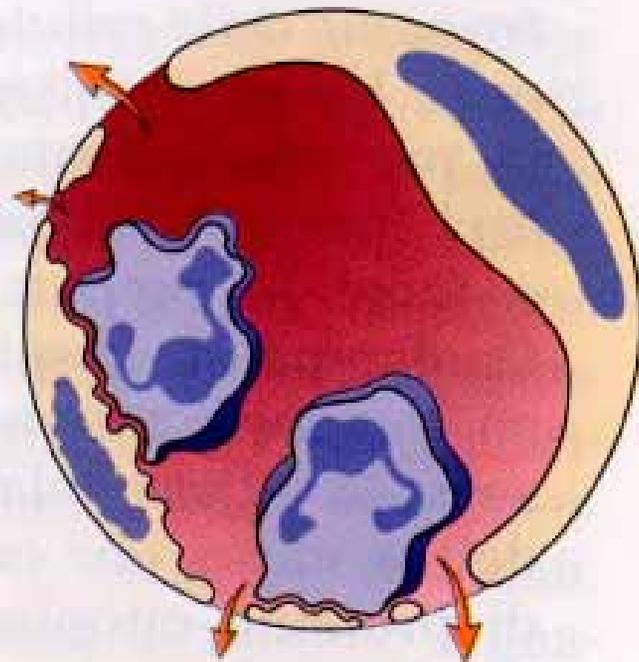
Danno diretto

- Arteriole, capillari e venule
- Tossine, ustioni, agenti chimici



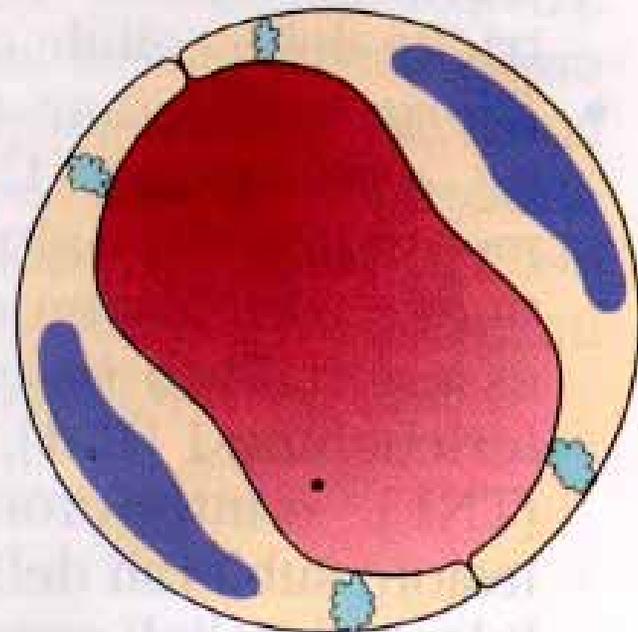
Danno mediato dai leucociti

- Principalmente venule
- Capillari polmonari
- Risposta tardiva

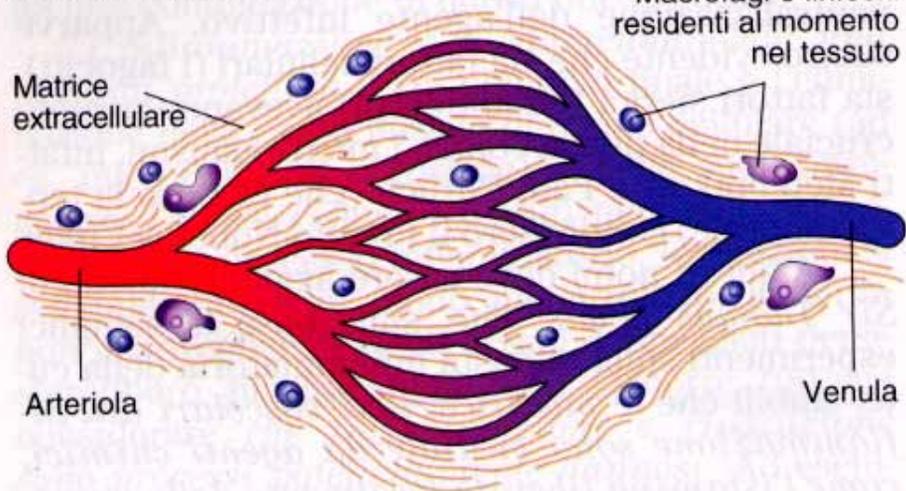


Aumentata transcitosi

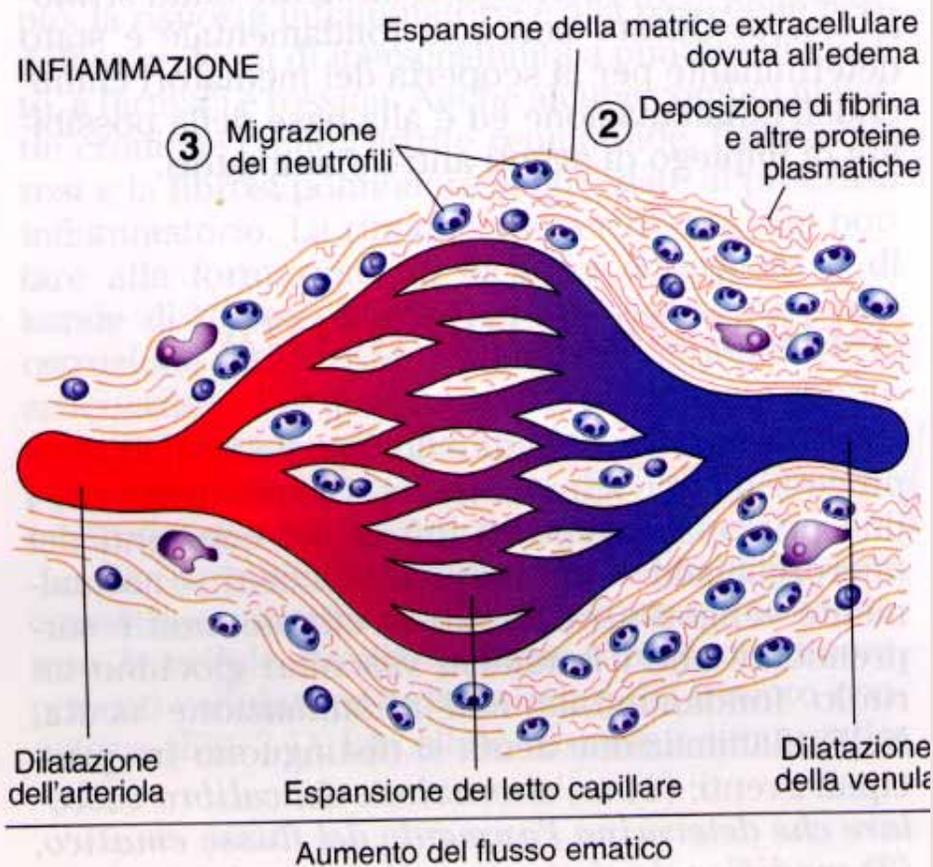
- Venule
- VEGF; Altri mediatori?



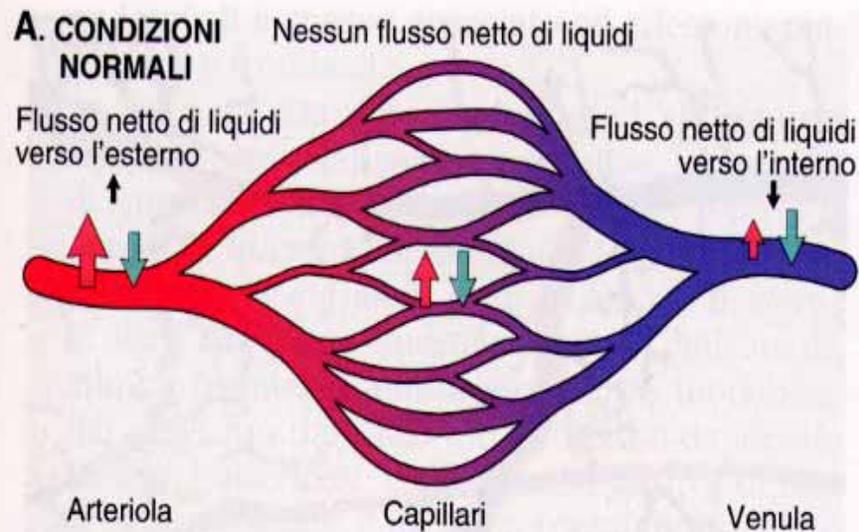
CONDIZIONI NORMALI



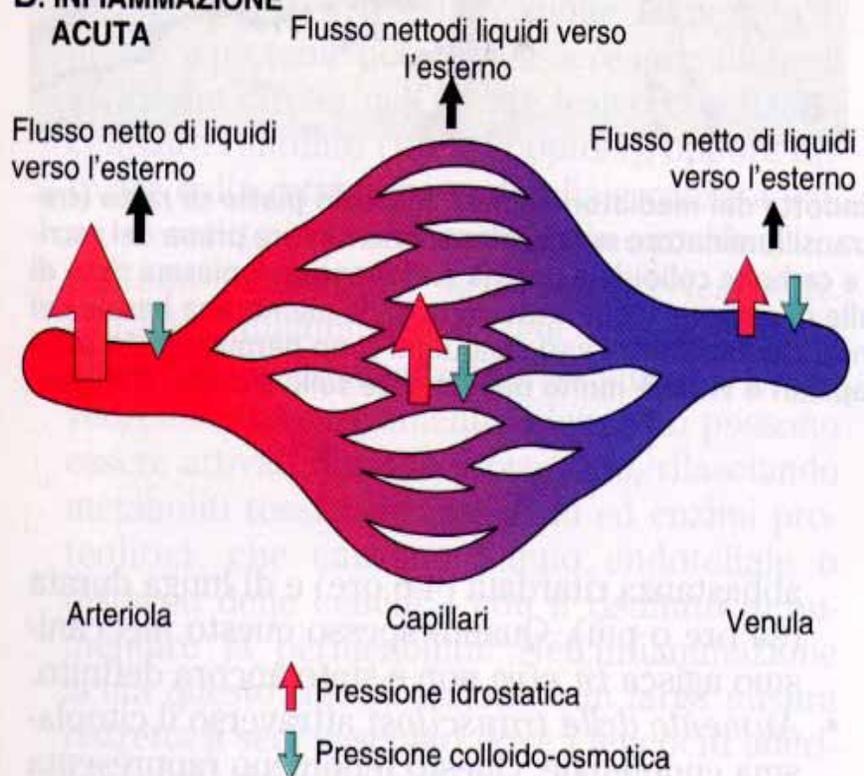
INFIAMMAZIONE



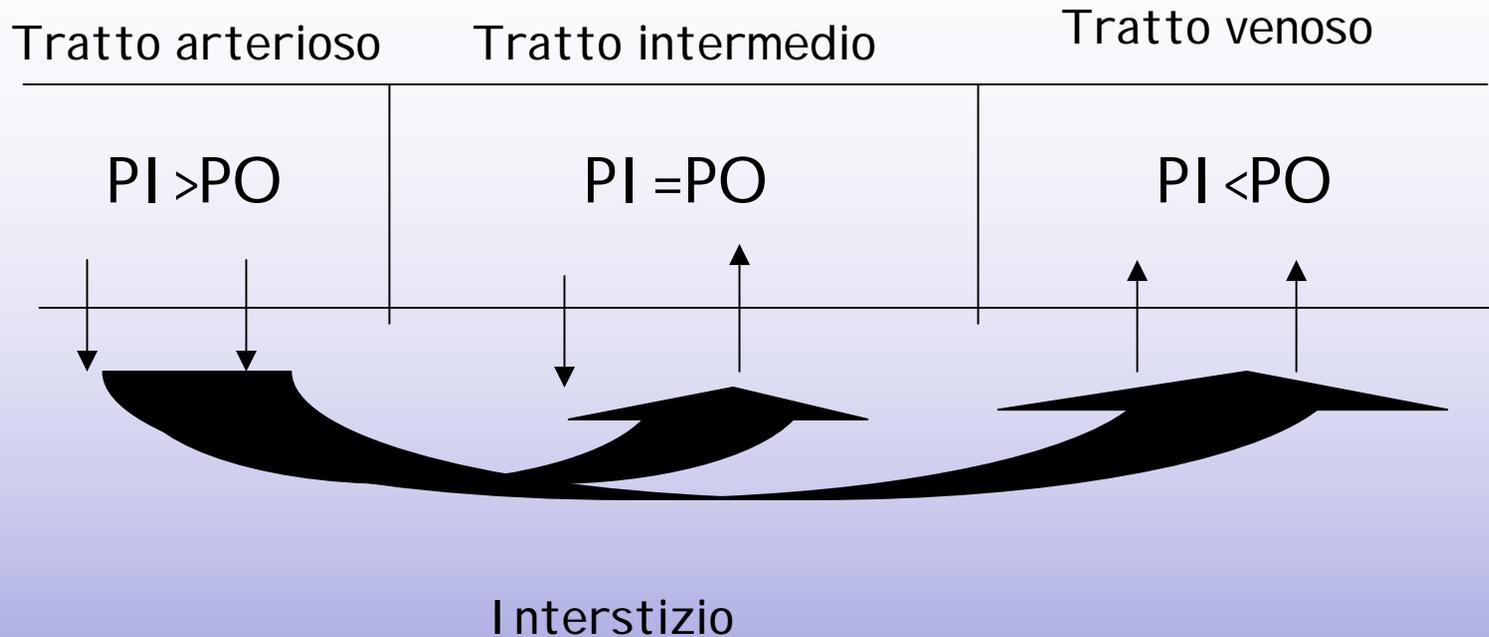
A. CONDIZIONI NORMALI



B. INFIAMMAZIONE ACUTA



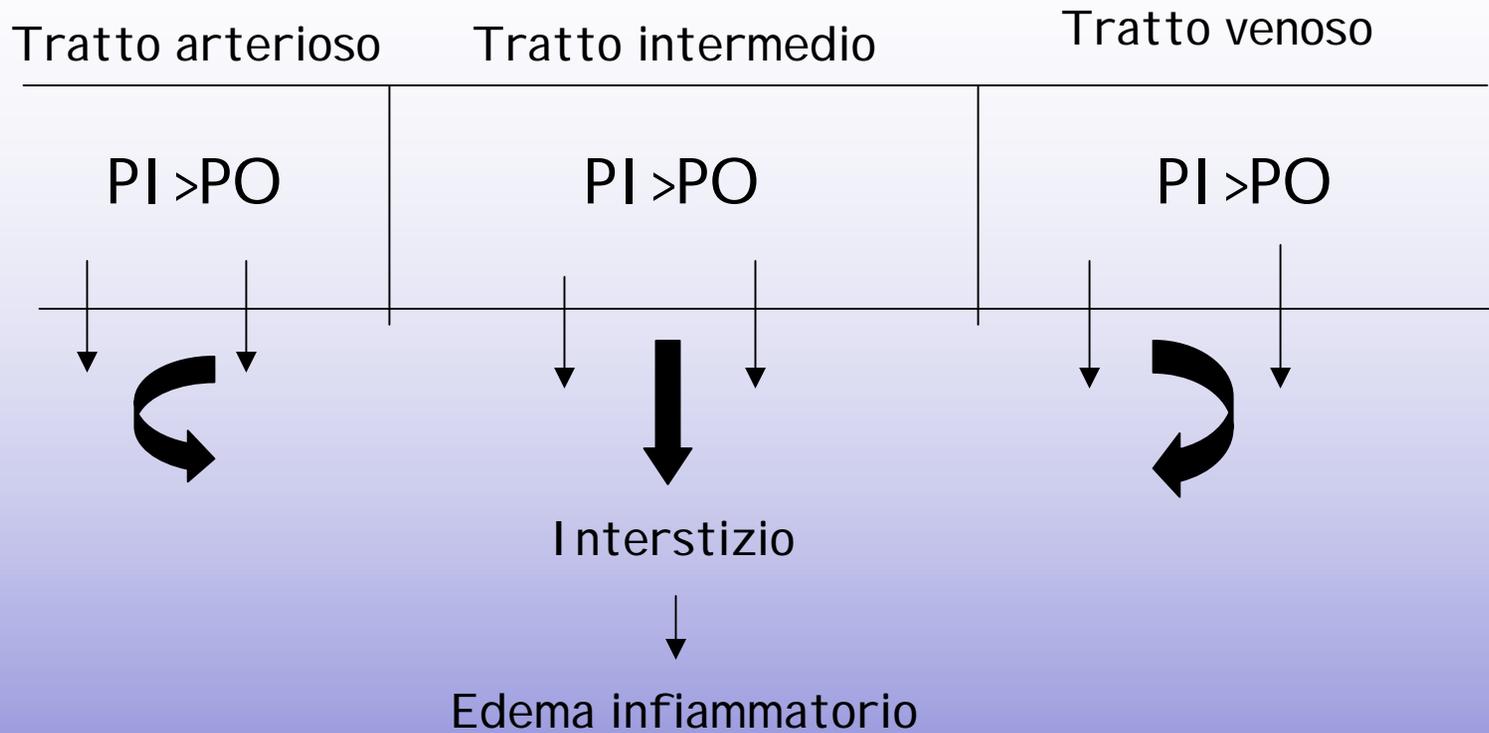
Microcircolo o Letto vascolare terminale



PI = Pressione idrostatica è la pressione esercitata dal sangue sulle pareti del vaso = forza positiva
PO= Pressione oncotica è la pressione esercitata dalle proteine plasmatiche = forza negativa

Legge di Poiseulle : $P=V/R$ e cioè aumentando il volume diminuiscono le resistenze

Microcircolo o Letto vascolare terminale in corso di flogosi



PI = Pressione idrostatica è la pressione esercitata dal sangue sulle pareti del vaso = forza positiva

PO = Pressione oncotica è la pressione esercitata dalle proteine plasmatiche = forza negativa

Essudazione liquida



Emoconcentrazione=Inspissatio sanguinis
Diminuzione ritorno venoso



Iperemia passiva o stasi



Essudazione cellulare

La componente liquida di origine plasmatica, insieme alla componente figurata, costituita dalle cellule del sangue che *eventualmente* raggiungono l'interstizio in maniera *passiva* (grazie all'abnorme aumento della permeabilità capillare - ad esempio i globuli rossi) ed alle cellule del sistema immunitario che invece, come vedremo, raggiungono la parte attraverso un meccanismo *attivo* di richiamo chimicamente mediato (chemiotassi), costituiscono l'essudato.

L'ESSUDATO è l'elemento tipizzante il processo infiammatorio. Risulta formato da una componente liquida, proveniente dal plasma e da una componente cellulare, costituita dalle cellule del sangue.

L'essudato è costituito quindi sia da sostanze che sono presenti normalmente nel plasma (proteine, aminoacidi, sali, glucosio, ecc), sia da sostanze che derivano dalla sostanza fondamentale del connettivo (mucopolisaccaridi acidi quali l'acido arachidonico).

Tali sostanze sono deputate alla diluizione, alla inattivazione e alla rimozione degli agenti flogogeni.

L'essudato ha un elevato contenuto proteico (2,5-4,5), che però è minore di quello del plasma (6-7,5).

Bisogna distinguere l'essudato dal TRASUDATO.

Esso è un liquido che si accumula nel connettivo lasso, negli spazi interstiziali, nelle cavità sierose, in seguito ad aumenti della pressione di filtrazione che non siano dipendenti da cause infiammatorie.

Composizione del trasudato rispetto all'essudato:

- minore concentrazione proteica
- diversa composizione proteica
(> albumine, < globuline, non c'è fibrinogeno)
- reazione di Rivalta negativa

Prova di Rivalta

Consiste nel mettere in un becker contenente acqua (circa 200 cc) qualche goccia di acido acetico e del liquido da esaminare.

Prova positiva = essudato = formazione di una nubecola

Prova negativa = trasudato = non si vede nulla

Le principali cellule coinvolte nella risposta infiammatoria (o componente figurata dell'essudato) sono:

- Granulociti - Macrofagi e cellule derivate -
Linfociti e cellule derivate - Mastociti -Fibroblasti

Le vie attraverso le quali arrivano sono due :

-SANGUE (granulociti, linfociti e monociti)
-INTERSTIZIO (macrofagi, mastociti, fibroblasti)

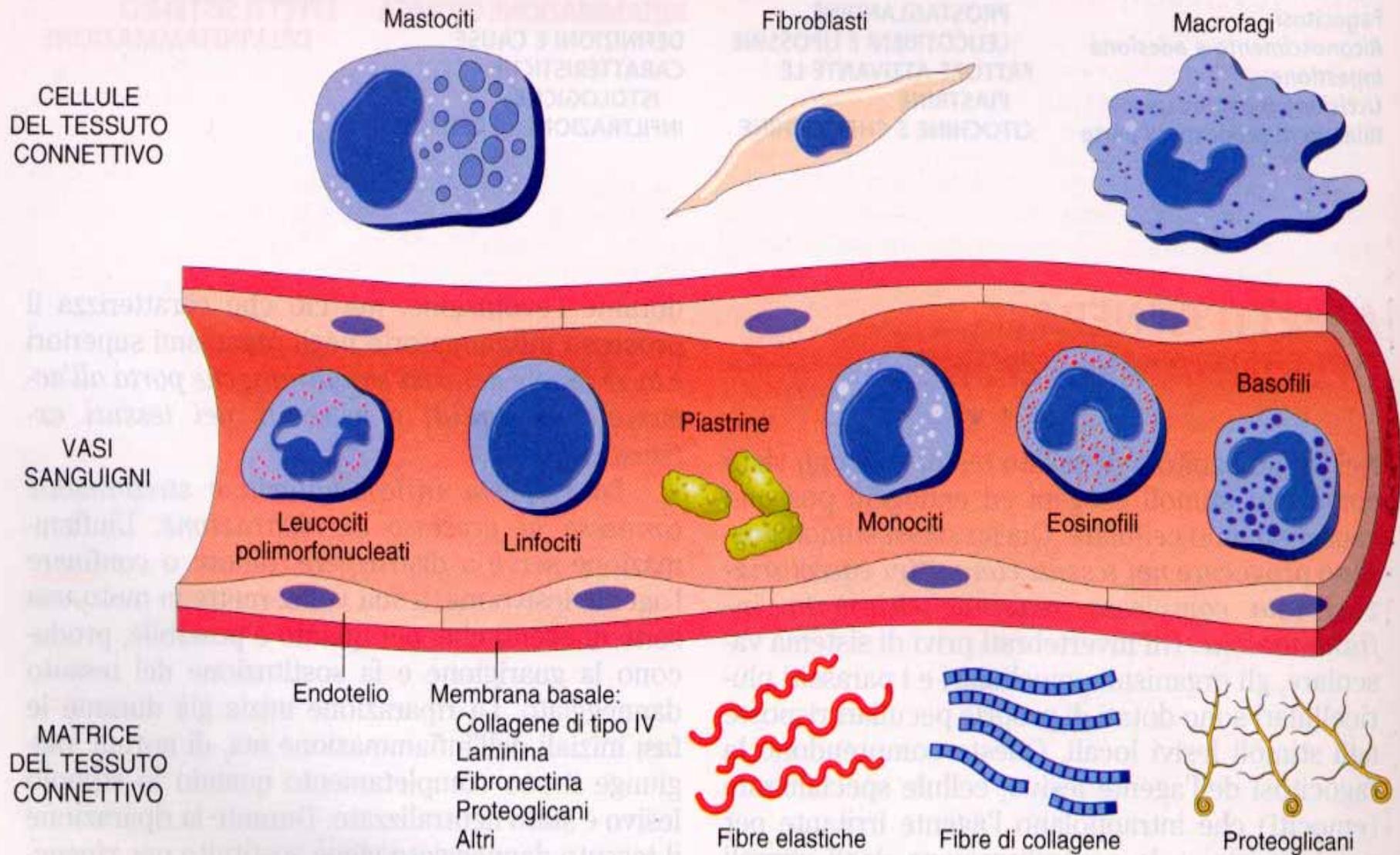


Figura 3-1. Cellule circolanti, e componenti cellulari ed extracellulari del tessuto connettivo implicati nella risposta infiammatoria.

GRANULOCITI NEUTROFILI

I neutrofili sono i leucociti più comuni. Hanno un diametro di 12-15 μm . Si riconoscono per il nucleo suddiviso in 2-5 lobi, collegati da un sottile filamento di materiale nucleico. Il citoplasma è trasparente perchè ha granuli piccoli e debolmente colorati di rosa. I neutrofili immaturi hanno un nucleo nastriforme o a ferro di cavallo. Nel nucleo dei neutrofili delle femmine, è visibile un'appendice a forma di piccola mazza. E' il secondo cromosoma X, inattivato.

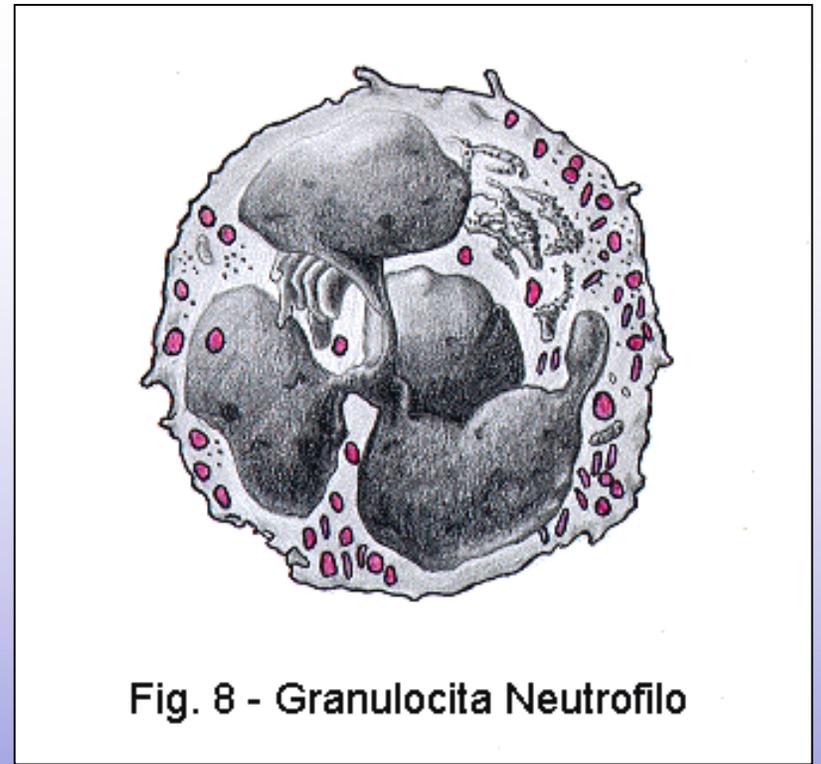


Fig. 8 - Granulocita Neutrofilo

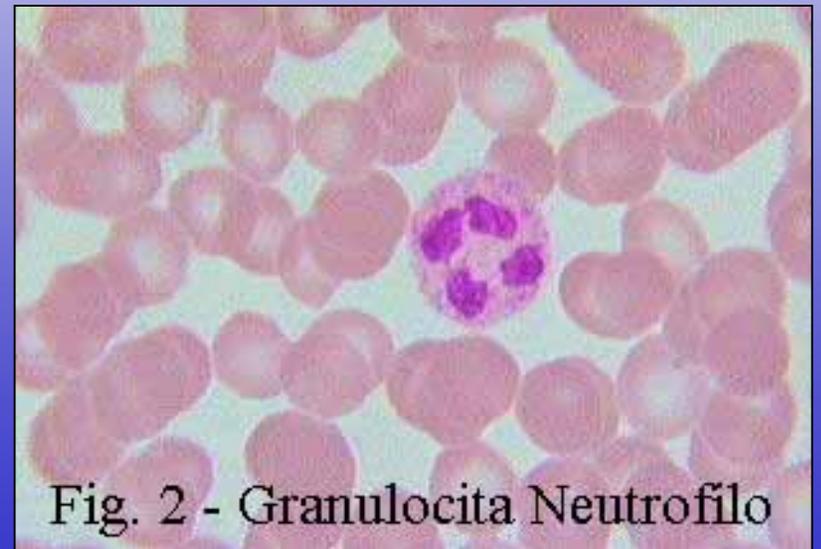


Fig. 2 - Granulocita Neutrofilo



GRANULOCITI NEUTROFILI

- Provengono dal sangue per diapedesi;
- Sono le prime cellule che intervengono nel processo infiammatorio acuto;
- Sopravvivono nel tessuto infiammatorio per massimo 24 ore e poi muoiono;
- Hanno azione fagocitaria soltanto su batteri e piccole particelle (perciò detti anche microfagi);
- Contengono granulazioni costituite da sostanze antibatteriche (lisozima, fagocitina, ecc) che esercitano la propria azione sui batteri fagocitati;

- Sono abbondanti negli essudati di origine batterica;
- Vanno facilmente incontro a fenomeni regressivi, quali la degenerazione grassa, che trasforma tali cellule in piociti (essudato purulento o pus); questi sono dovuti all'azione dei batteri che "hanno la meglio" sui neutrofili che hanno "consumato" i propri granuli.
- Possono essere presenti anche nelle flogosi "asettiche"

EOSINOFILI

Gli eosinofili sono abbastanza rari nel sangue. La loro dimensione è la stessa dei neutrofili. Il nucleo è generalmente bilobato, ma sono stati osservati anche nuclei con 3 o 4 lobi. Il citoplasma è pieno di granuli che assumono un colore rosa-arancione caratteristico (fig. 9). Il nucleo risulta ancora ben visibile.



Fig. 9 - Granulocita Eosinofilo

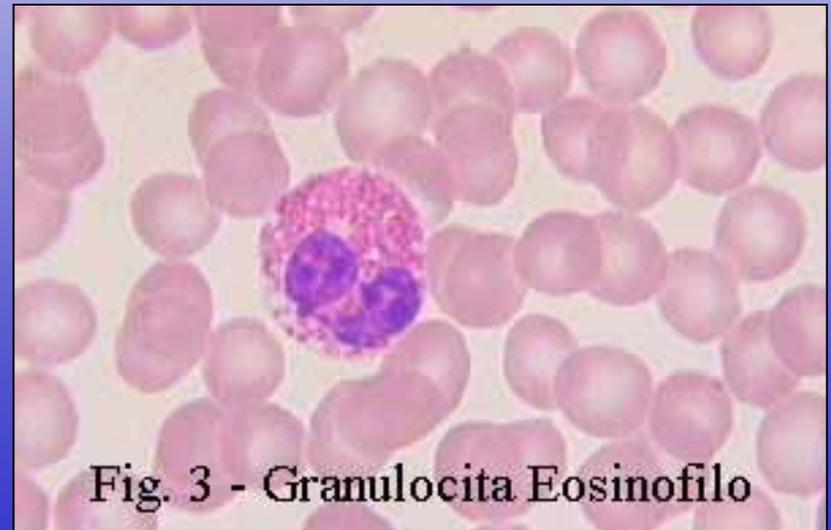
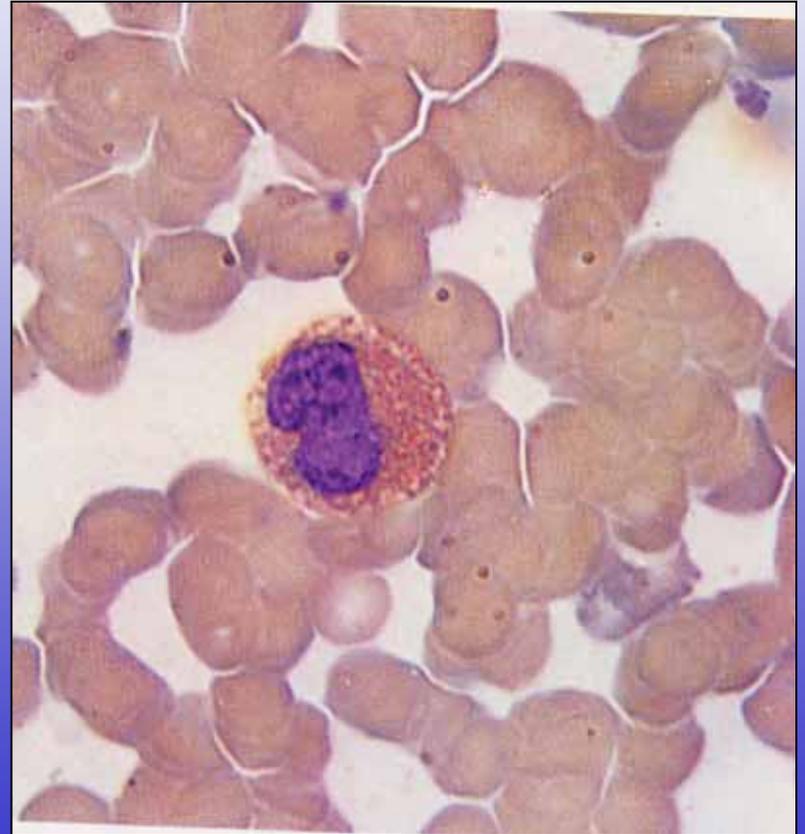
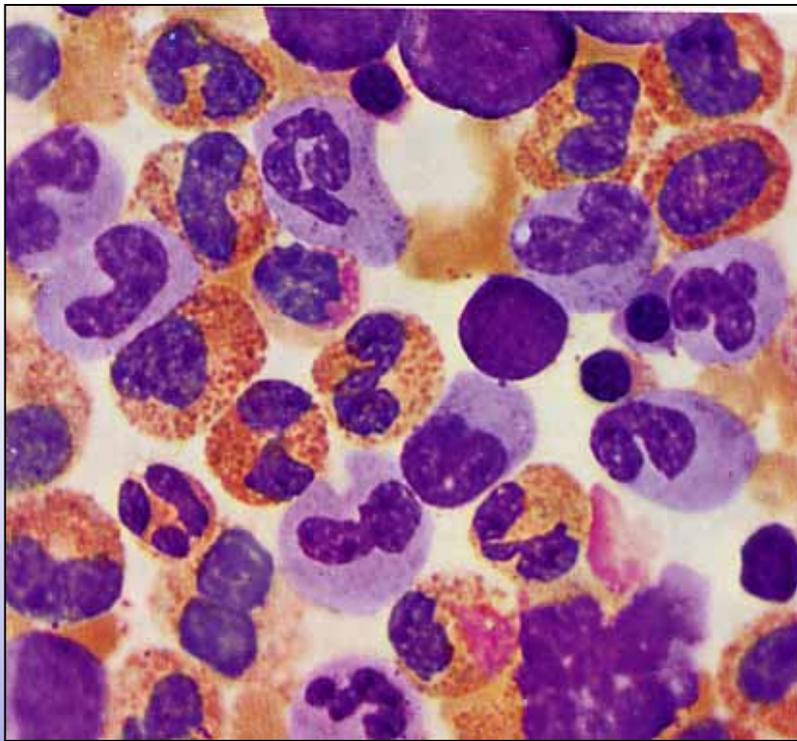


Fig. 3 - Granulocita Eosinofilo



GRANULOCITI EOSINOFILI

- Sono presenti sia nel sangue che nei tessuti
- Sono abbondanti nelle flogosi allergiche e in quelle provocate da parassiti.
- Sono capaci di movimenti attivi come i neutrofili ed agiscono sugli agenti estranei mediante un meccanismo di citotossicità anticorpo dipendente.

BASOFILI

Intervengono nel rigetto di allotrapianti cutanei o di cellule tumorali, nonché nelle reazioni allergiche (dermatiti da contatto). Producono sostanze ad attività vasoattiva (vasodilatante e vasopermeabilizzante), nonché fattori chemiotattici per gli eosinofili.

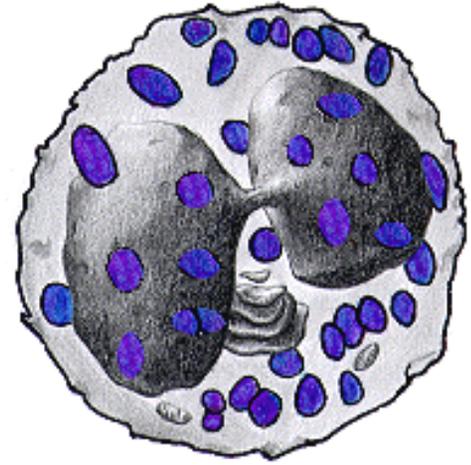
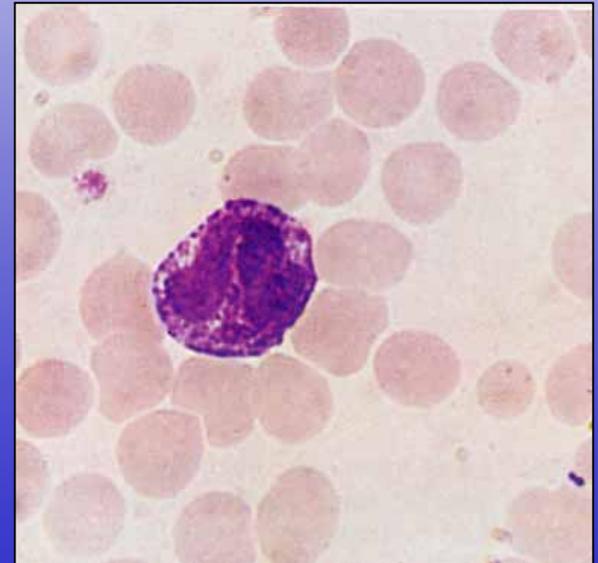


fig. 10 - Granulocita Basofilo



MACROFAGI

MONOCITI = derivati dal sangue

ISTIOCITI = presenti nei tessuti

MONOCITI

I monociti sono i leucociti più grossi: 16-20 μm . Hanno un grosso nucleo reniforme o a ferro di cavallo, in certi casi anche bilobato. Il citoplasma è trasparente, ma con aspetto di "vetro smerigliato".

.

Dai Monociti circolanti derivano altri tipi cellulari nei tessuti infiammati :

Magrofagi

Cellule Epitelioidi

Cellule giganti polinucleate

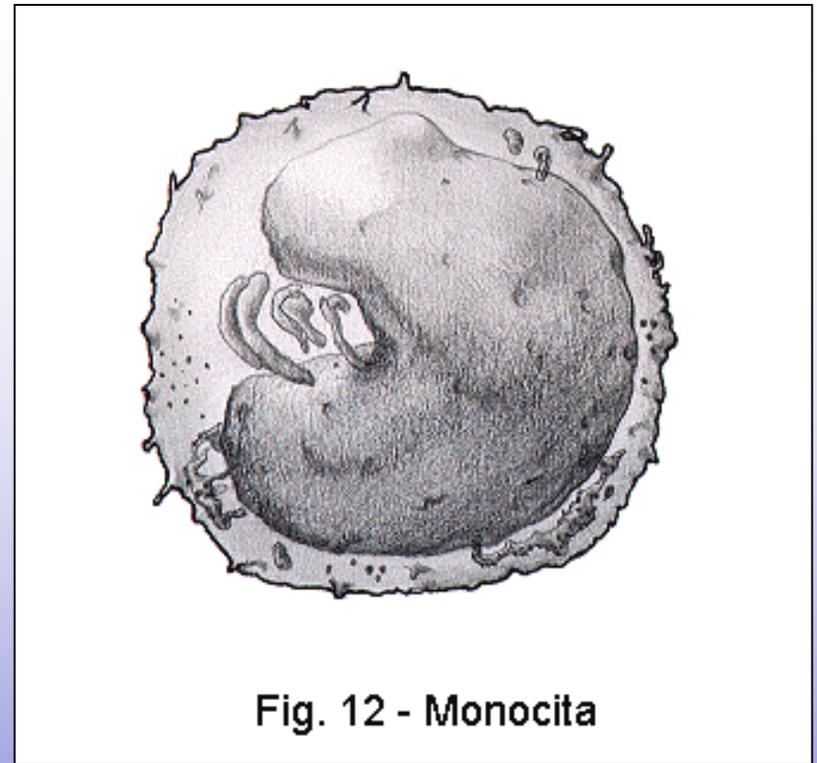
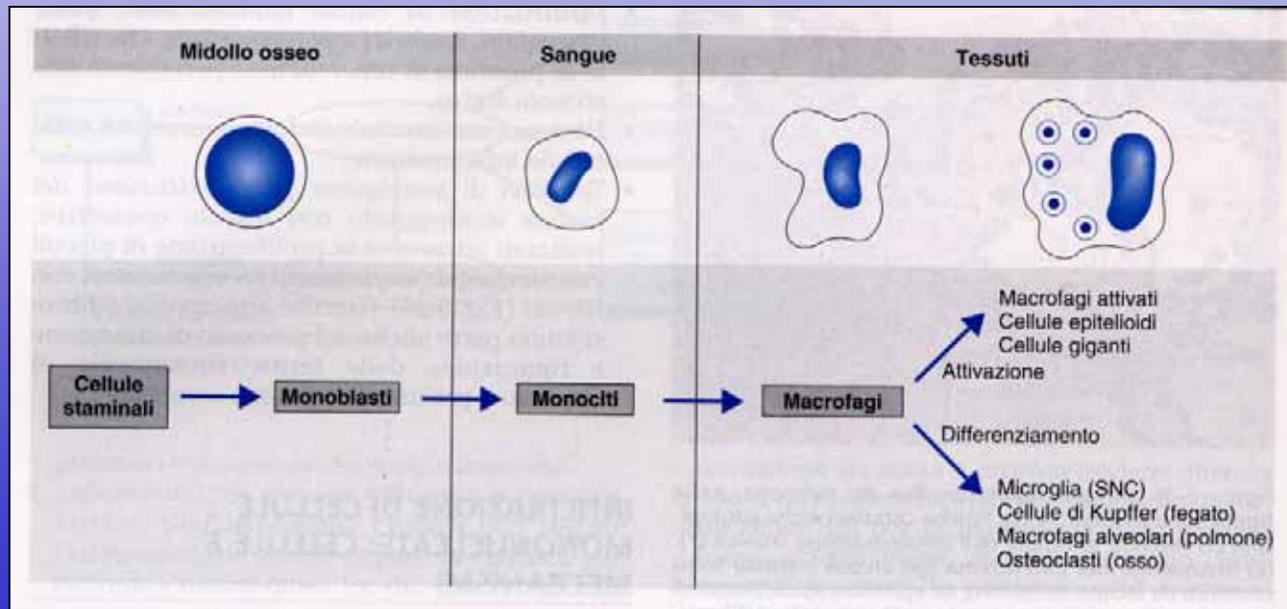


Fig. 12 - Monocita

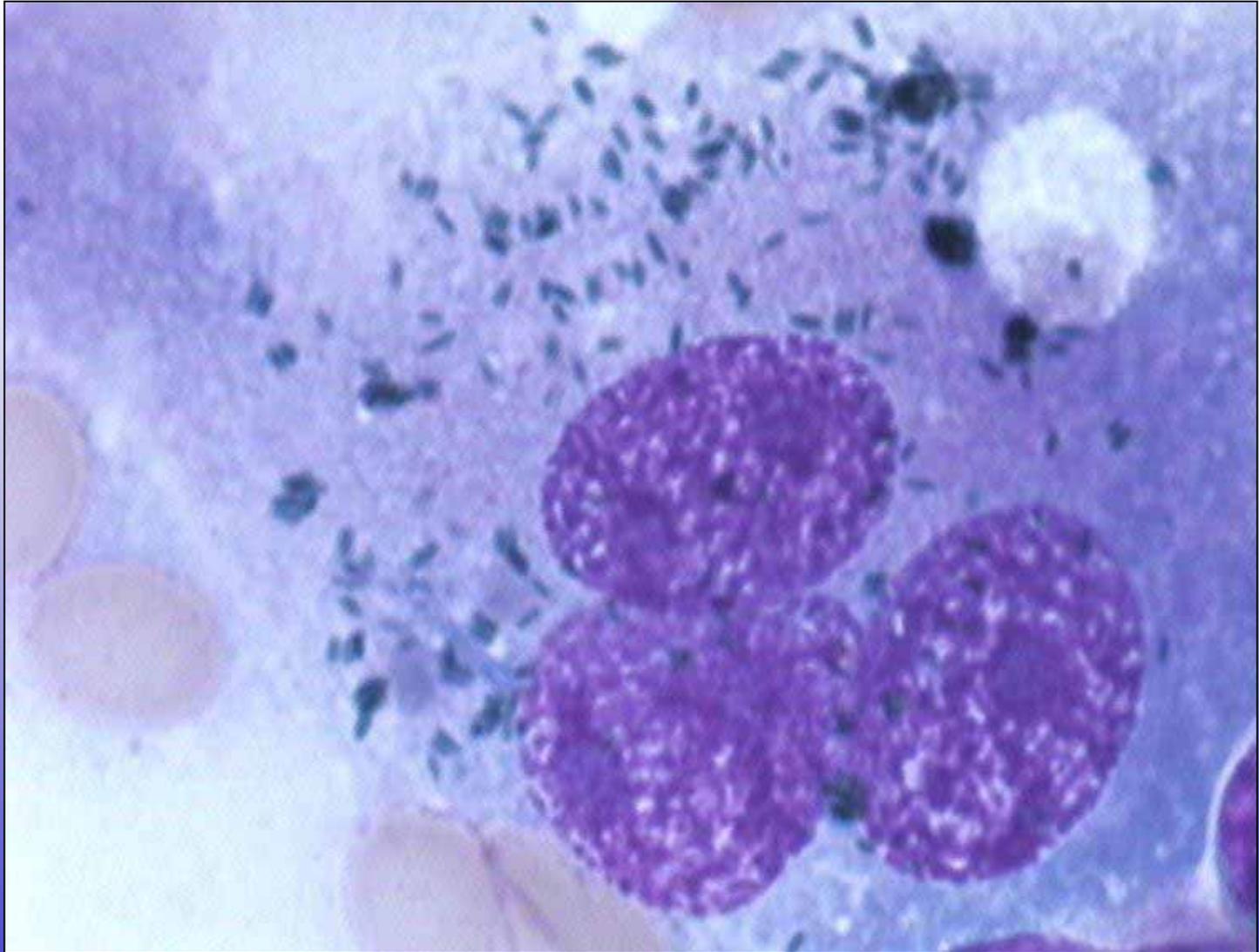


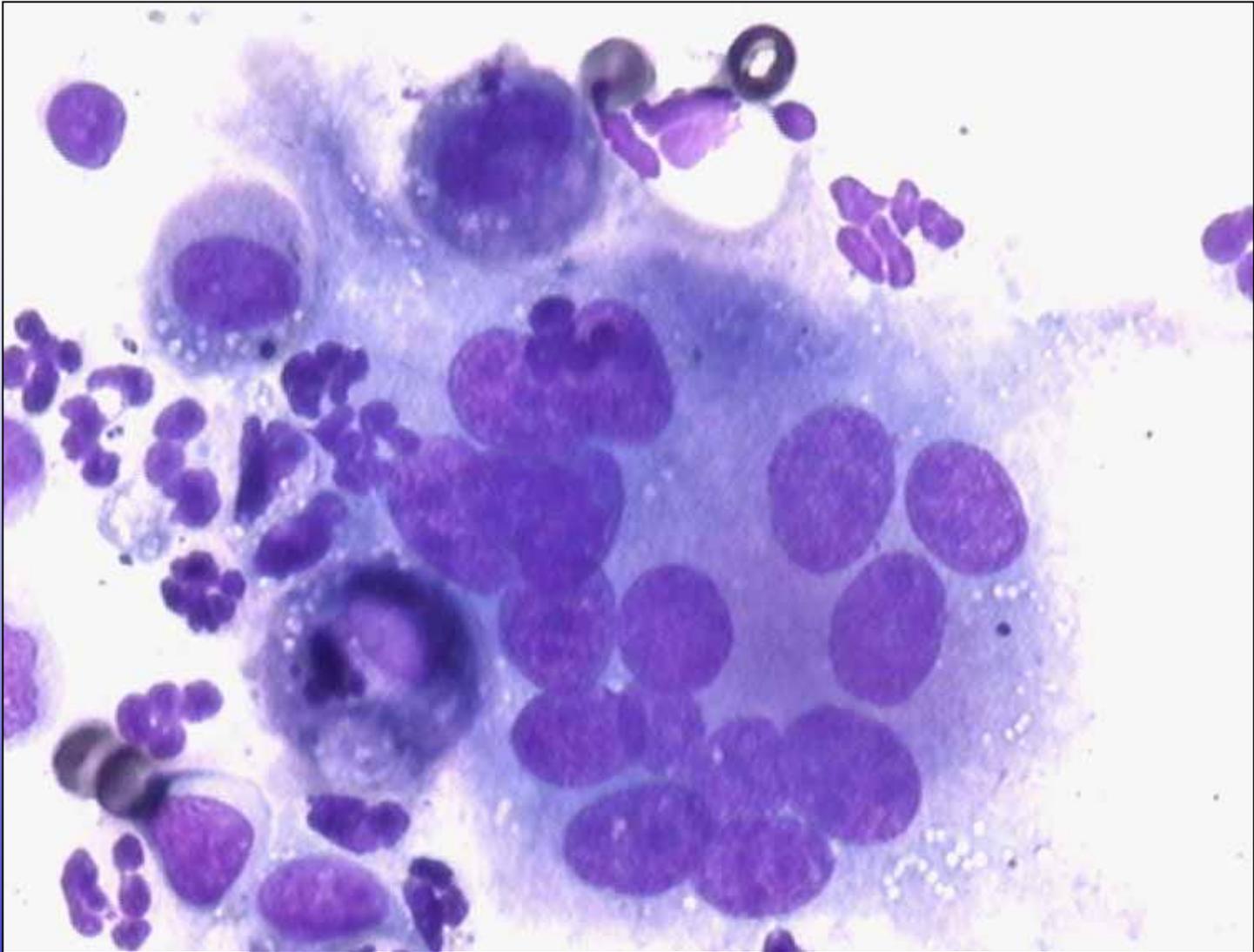
Fig. 6 - Monocita

- Hanno attività fagocitaria, sono dotati di movimenti attivi;
- Spesso si riscontrano nelle flogosi croniche, insieme ai linfociti e alle plasmacellule;
- Gli istiociti possono assumere la fisionomia di **CELLULE EPITELIOIDI** o **CELLULE GIGANTI PLURINUCLEATE**.









LINFOCITI E PLASMACELLULE

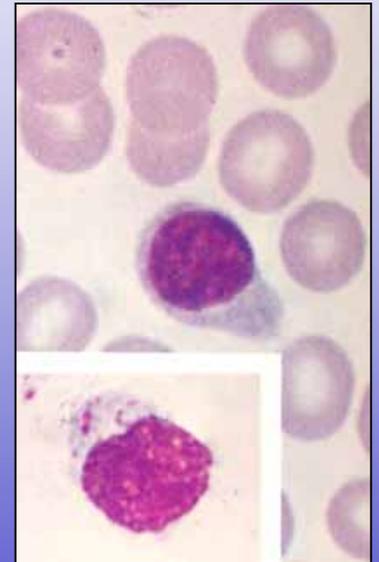
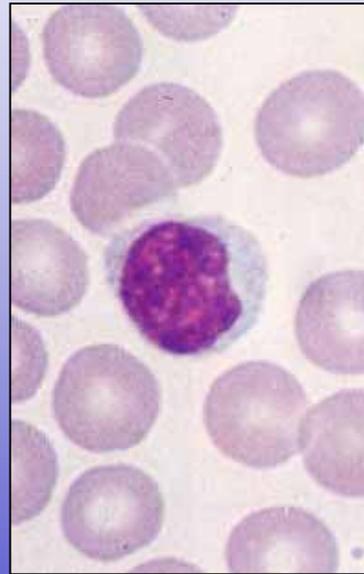
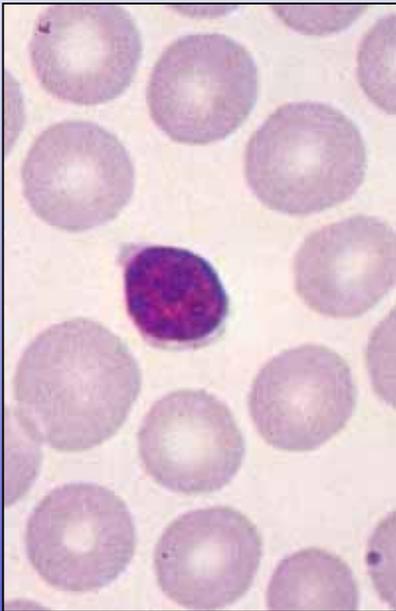
- Sono caratteristici delle flogosi croniche;
- Spesso sono presenti nelle flogosi allergiche;
- Non hanno azione fagocitaria, non sono attratte per chemiotassi, non si muovono e non aderiscono alle superfici (tutte azioni dei granulociti e monociti) ;
- Provengono o dai vasi linfatici (attraverso le cellule , non per diapedesi) o dall'interstizio (dai linfoblasti)

Linfociti

Piccolo

Medio

Grande



Plasmacellule

