

INFIAMMAZIONE

STIMOLO DANNOSO

CELLULA → DANNO CELLULARE

TESSUTO → INFIAMMAZIONE

SEGNI CLINICI DELL'INFIAMMAZIONE

• **RUBOR**

• **TUMOR**

(Celso: 25-35 d.C.)

• **CALOR**

• **DOLOR**

• **FUNCTIO LAESA** (Virchow)

INFIAMMAZIONE

RISPOSTA DIFENSIVA
CHE IL TESSUTO DANNEGGIATO METTE
IN ATTO
PER PROTEGGERSI DA STIMOLI LESIVI
ESOGENI O ENDOGENI CON LO SCOPO
DI RIPRISTINARE L'INTEGRITA'
ANATOMICA E FUNZIONALE
DELLA PARTE COLPITA

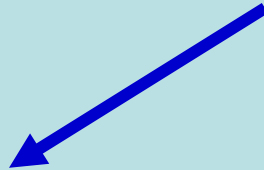
INFIAMMAZIONE



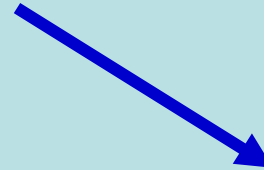
**NEUTRALIZZAZIONE DELLO
STIMOLO DANNOSO**



RIPARAZIONE DEL TESSUTO LESO



**PROLIFERAZIONE DELLE
CELLULE SUPERSTITI
ADIACENTI (RIGENERAZIONE)**



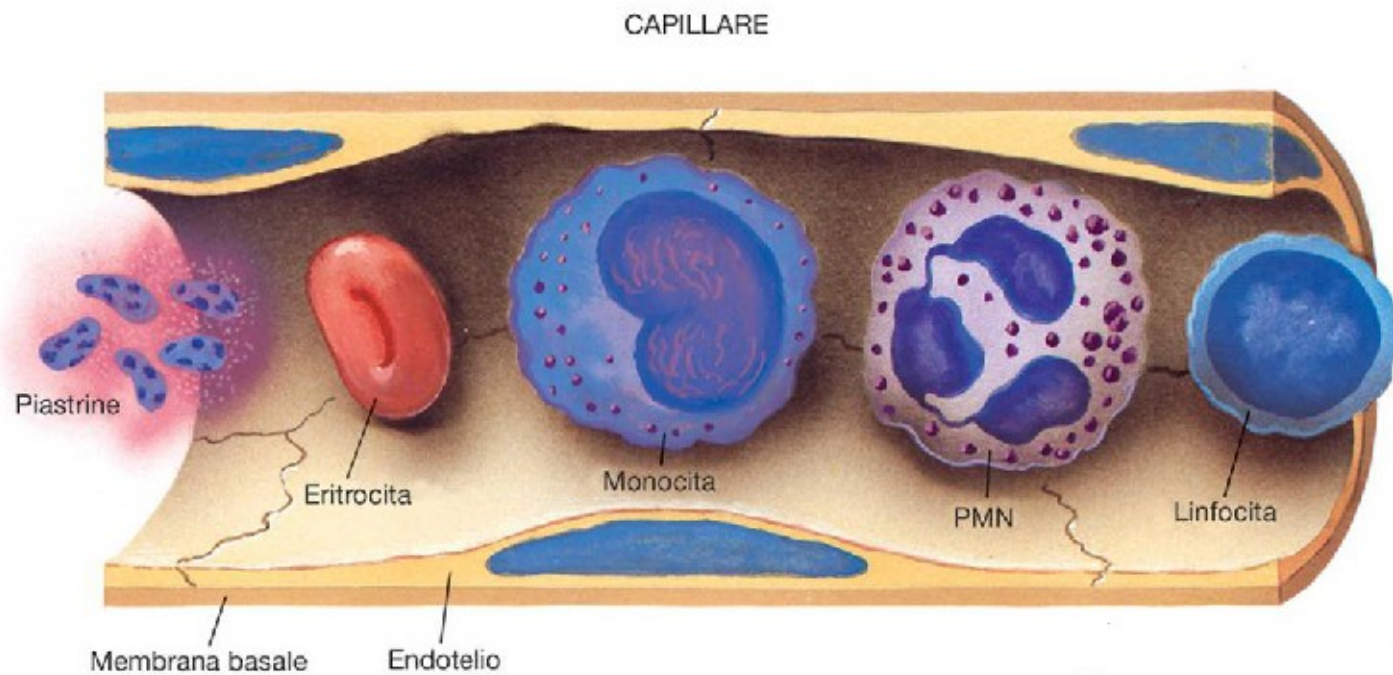
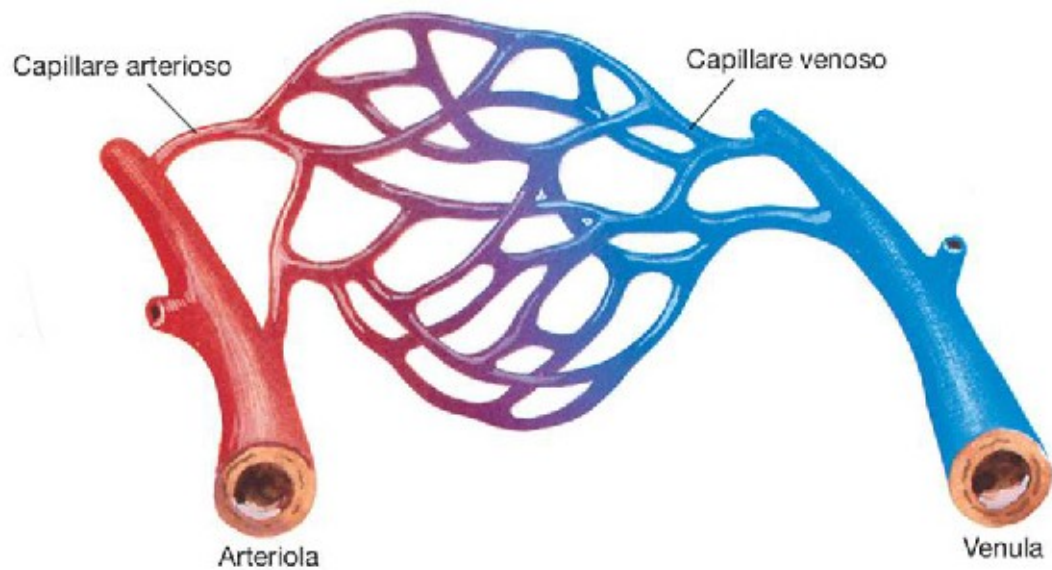
**RIEMPIMENTO CON
TESSUTO FIBROSO
(CICATRIZZAZIONE)**

STIMOLI CHE CAUSANO INFIAMMAZIONE

- **INFEZIONI (batteri, virus, funghi, parassiti) e tossine microbiche.**
- **TRAUMI (superficiali e profondi)**
- **AGENTI CHIMICI E FISICI**
- **NECROSI TISSUTALE**
- **CORPI ESTRANEI (scheggie, sporcizia)**
- **REAZIONI IMMUNITARIE**

RISPOSTA INFIAMMATORIA

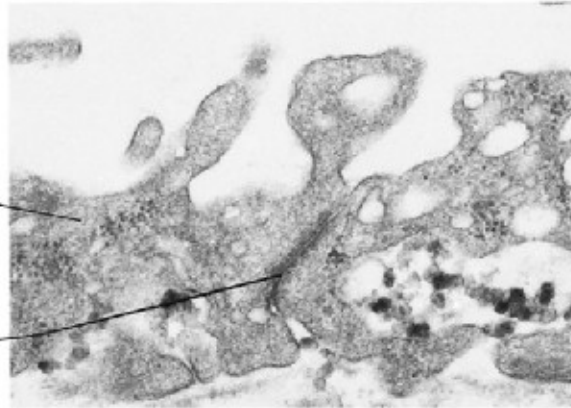
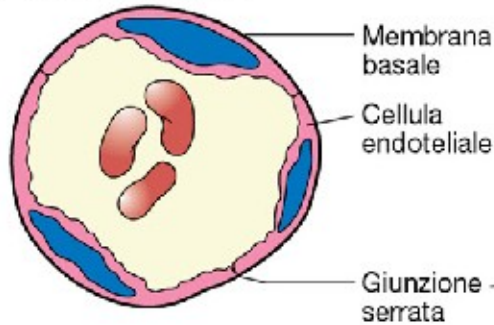
- **VASI SANGUIGNI**
- **CELLULE DEI VASI SANGUIGNI E DEL TESSUTO CONNETTIVO**
- **MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE**



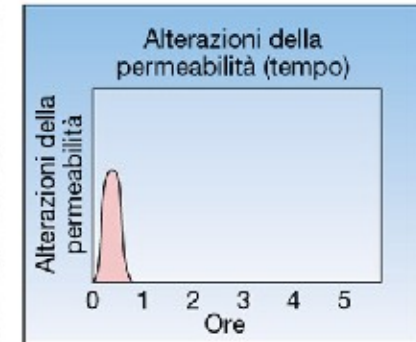
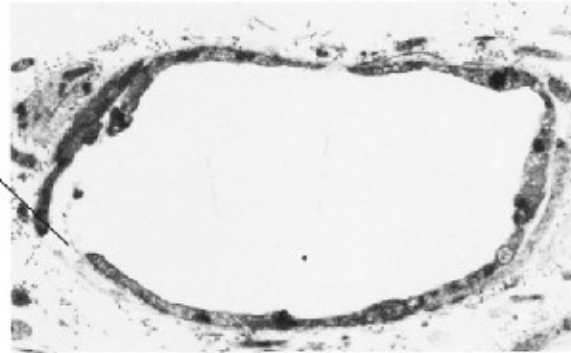
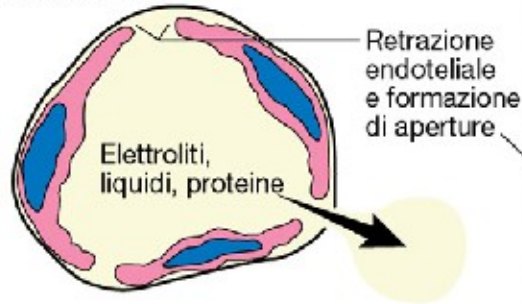
Il microcircolo e le componenti cellulari del sangue coinvolte nell'infiammazione

Risposte del microcircolo alla lesione

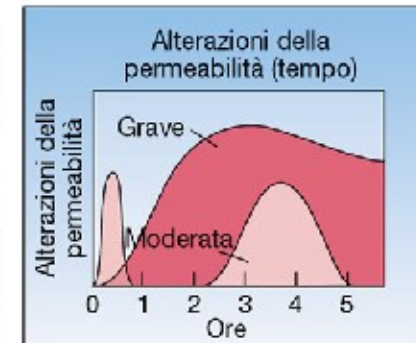
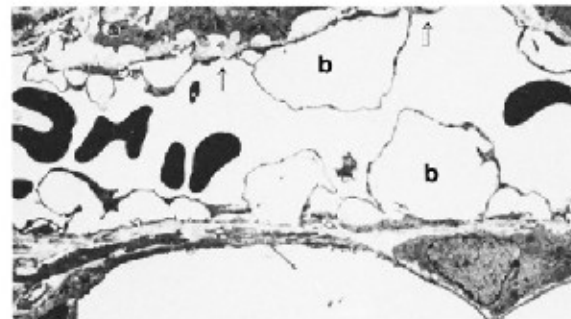
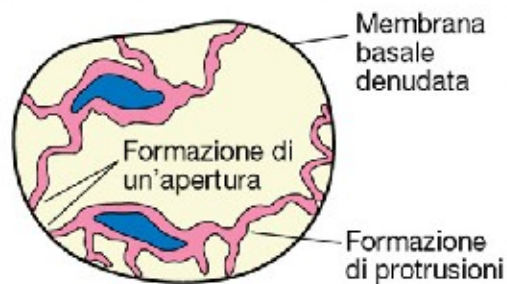
A VENULA NORMALE



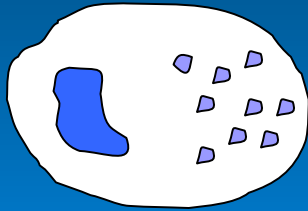
B DANNO INDOTTO DA UN MEDIATORE VASOATTIVO



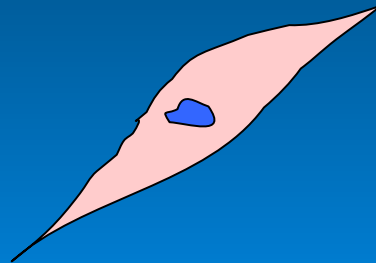
C DANNO DIRETTO ALL'ENDOTELIO



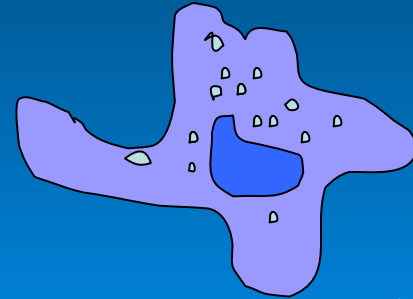
**CELLULE DEL
TESSUTO CONNETTIVO**



MASTOCITI

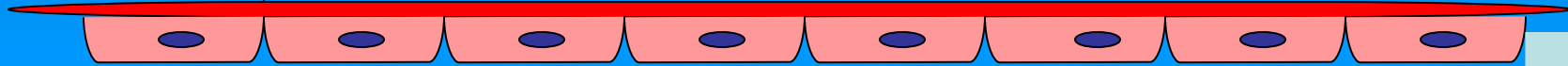


FIBROBLASTI

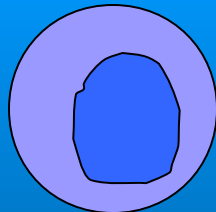


MACROFAGI

*MEMBRANA
BASALE*



*LEUCOCITI
PMN*



LINFOCITI

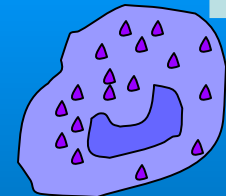
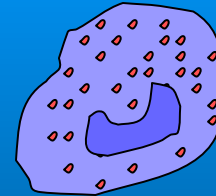


MONOCITI



PIASTRINE

EOSINOFILI



BASOFILI

**VASI
SANGUIGNI**

**MATRICE DEL
TESSUTO CONNETTIVO**



*FIBRE
ELASTICHE*



*FIBRE
COLLAGENE*



PROTEOGLICANI

ENDOTELIO

CELLULE DELL'INFIAMMAZIONE

1. CELLULE ENDOTELIALI

2. NEUTROFILI

3. MONOCITI

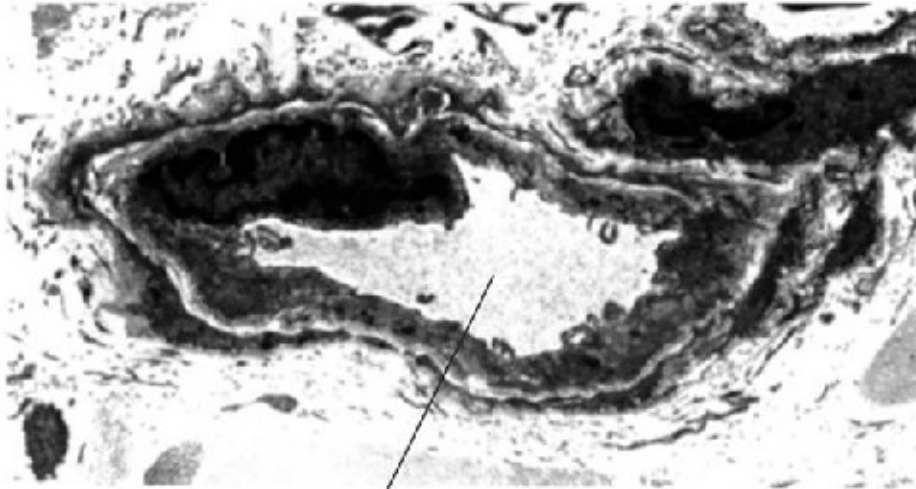
4. MACROFAGI

5. LINFOCITI / PLASMACELLULE

6. EOSINOFILI

7. MASTOCITI / BASOFILI

CELLULE ENDOTELIALI



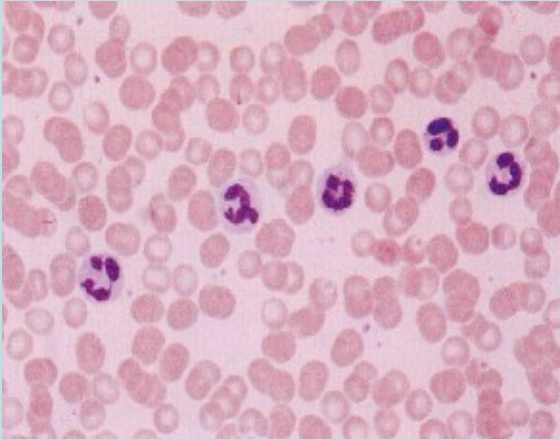
Lume capillare

CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Mantengono l'integrità vascolare
- Regolano l'aggregazione piastrinica
- Regolano la contrazione e il rilassamento vascolari
- Mediano il reclutamento leucocitario nell'infiammazione

MEDIATORI PRIMARI DELL'INFIAMMAZIONE

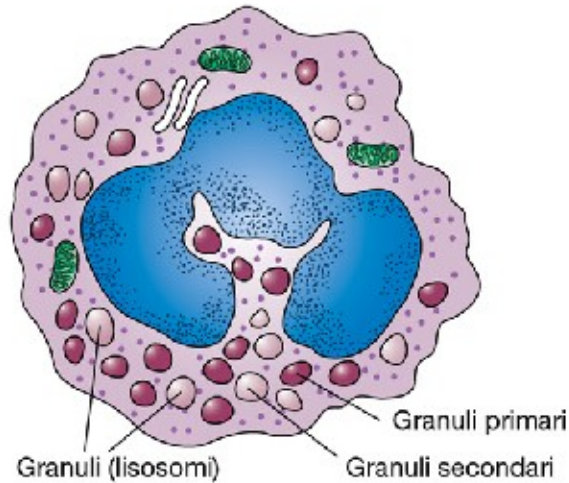
- Fattore di von Willebrand
- Ossido nitrico
- Endoteline
- Prostanoidi



NEUTROFILI O POLIMORFONUCLEATI

- **SONO LE PRIME CELLULE CHE ACCORRONO NEL SITO INFIAMMATORIO DOVE PREDOMINANO DURANTE LE PRIME 6-24 ORE, PER POI ESSERE RIMPIAZZATI DAI MONOCITI/MACROFAGI IN 24-48 ORE.**
- **ASSIEME AI MACROFAGI HANNO IL COMPITO DI FAGOCITARE I MICRORGANISMI E I DETRITI CELLULARI.**

NEUTROFILI O POLIMORFONUCLEATI



CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Ruolo centrale nell'infiammazione acuta
- Fagocitosi di microrganismi e detriti cellulari
- Mediatori della lesione tissutale

MEDIATORI PRIMARI DELL'INFIAMMAZIONE

- Metaboliti reattivi dell'ossigeno
- Contenuti dei granuli lisosomiali

Granuli primari

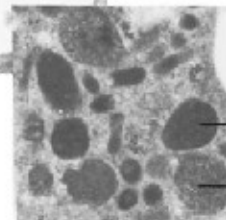
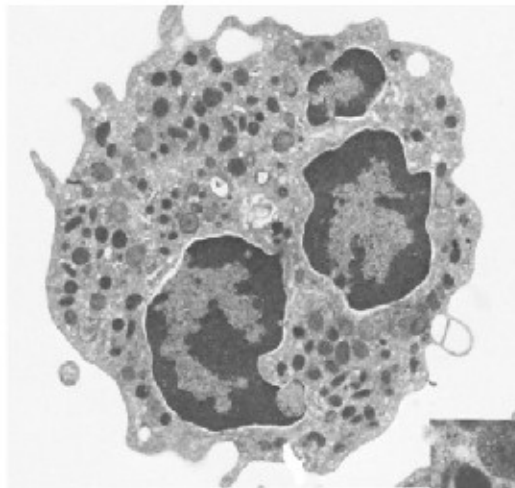
Mieloperossidasi
Lisozima
Difensine
Proteina incrementante
la permeabilità/battericida
Elastasi
Catepsina proteasi 3
Glucuronidasi
Mannosidasi
Fosfolipasi A₂

Granuli secondari

Lisozima
Lattoferrina
Collagenasi
Attivatore del complemento
Fosfolipasi A₂
CD11b/CD18
CD11c/CD18
Laminina

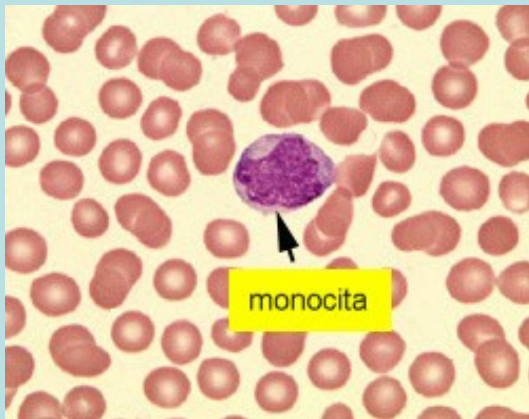
Granuli terziari

Gelatinasi
Attivatore del plasminogeno
Catepsine
Glucuronidasi
Mannosidasi



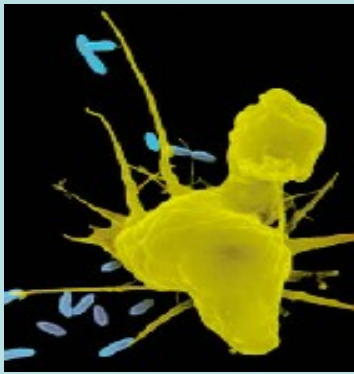
Granuli primari

Granuli secondari



MONOCITI

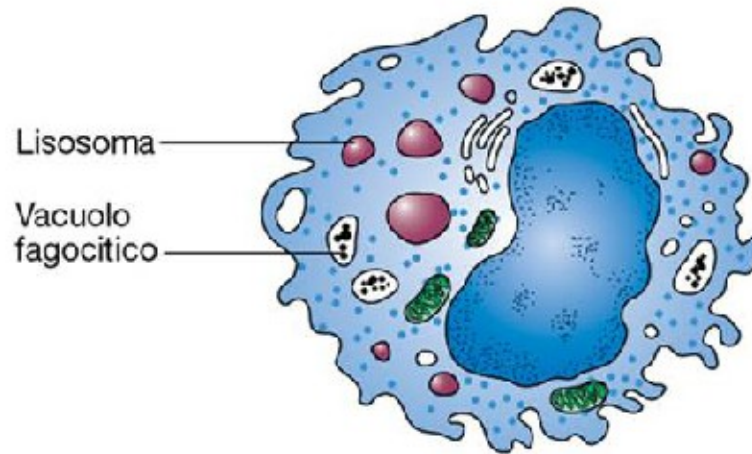
DAL CIRCOLO (EMIVITA 1 GIORNO) MIGRANO NEI DIVERSI TESSUTI DOVE SI TRASFORMANO IN MACROFAGI. IL PASSAGGIO DA CELLULA STAMINALE (MIDOLLO OSSEO) A MACROFAGO TISSUTALE E' REGOLATO DA FATTORI DI CRESCITA E DIFFERENZIAMENTO, CITOCHINE, MOLECOLE DI ADESIONE E DA INTERAZIONI CON ALTRE CELLULE



MACROFAGI

- **PRINCIPALI PROTAGONISTI DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA.**
- **APPARTENGONO AL SISTEMA DEI FAGOCITI MONONUCLEATI.**
- **ASSIEME AI NEUTROFILI HANNO IL COMPITO DI FAGOCITARE I MICRORGANISMI E I DETRITI CELLULARI.**
- **QUANDO VENGONO ATTIVATI SI HA UN AUMENTO DELLE DIMENSIONI CELLULARI, DEL LIVELLO DI ENZIMI LISOSOMIALI, DEL METABOLISMO E DELL'ATTITUDINE ALL'UCCISIONE DEI MICRORGANISMI INGERITI**

MONOCITI-MACROFAGI

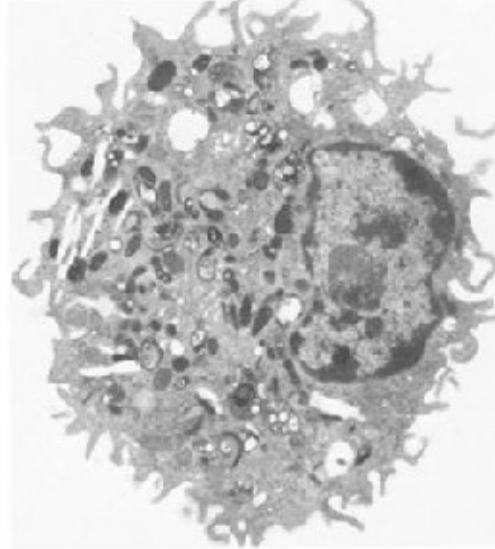
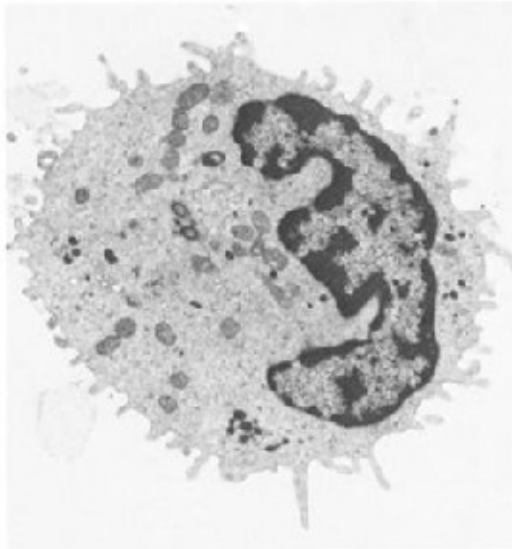


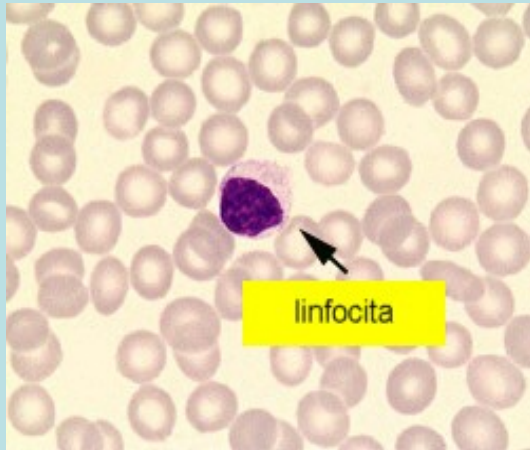
CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Regolano la risposta infiammatoria
- Regolano la via coagulativa/fibrinolisi
- Regolano la risposta immune

MEDIATORI PRIMARI DELL'INFIAMMAZIONE

- Citochine
 - IL-1
 - TNF- α
 - IL-6
 - Chemochine (ad es. IL-8, MCP-1)
- Enzimi lisosomiali
 - Idrolasi acida
 - Serina proteasi
 - Metalloproteasi (ad es. collagenasi)
- Proteine cationiche
- Prostaglandine/leucotrieni
- Attivatore del plasminogeno
- Attività procoagulante
- Formazione di metaboliti dell'ossigeno

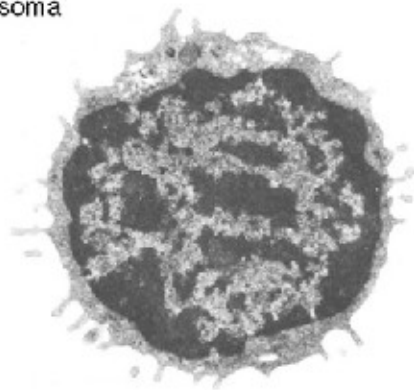
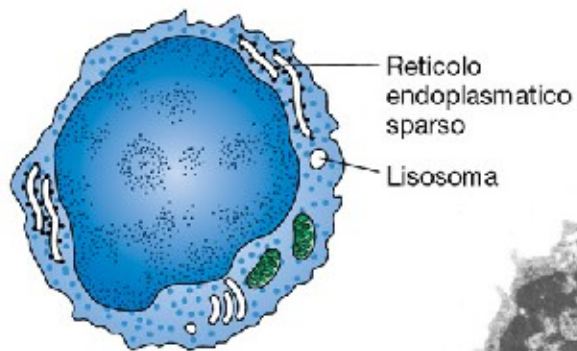




LINFOCITI

- **MIGRANO DAI VASI PIU' TARDIVAMENTE**
- **RESPONSABILI DELLA IMMUNITA' SPECIFICA**
- **LINFOCITI B → PLASMACELLE**
- **LINFOCITI T**

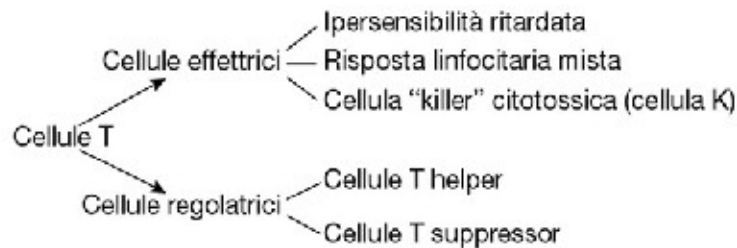
LINFOCITI



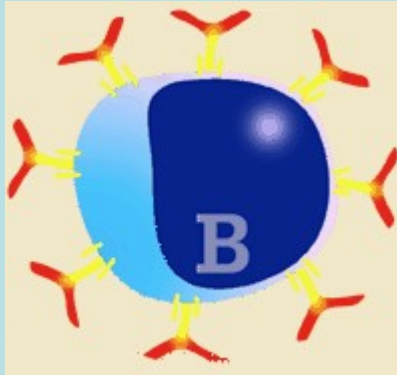
CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Associate a infiammazione cronica
- Cellule-chiave nelle risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate
- Produzione di citochine
- Vari sottotipi:

Cellula B → Plasmacellule → Produzione di anticorpi



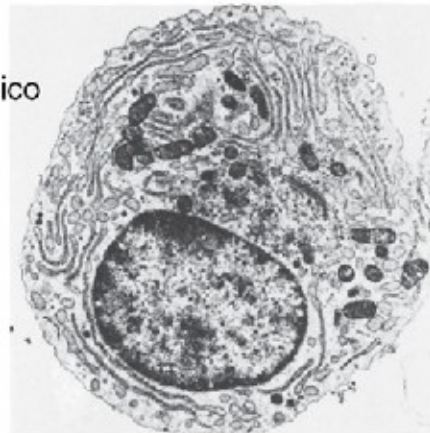
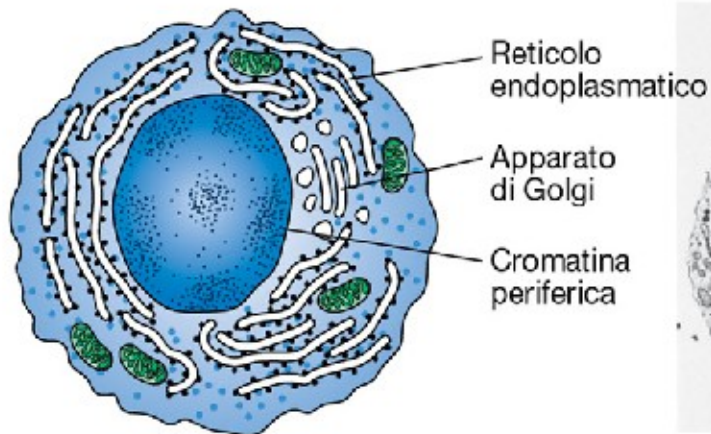
Cellule citotossiche natural killer (NK)
Cellule null



PLASMACELLULE

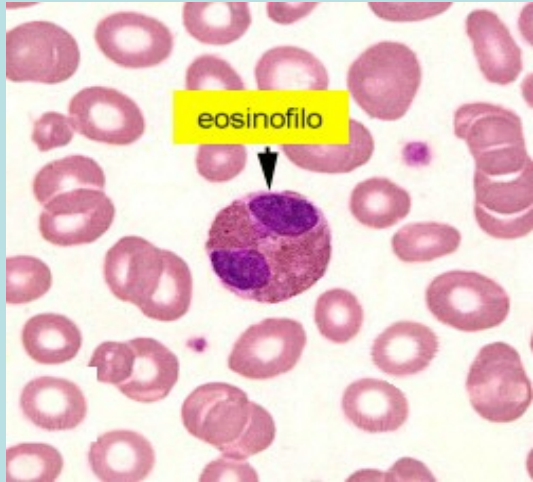
**PRODUCONO ANTICORPI DIRETTI
CONTRO ANTIGENI PERSISTENTI
NELLA SEDE DI INFIAMMAZIONE
OPPURE CONTRO COMPONENTI
TISSUTALI MODIFICATI**

PLASMACELLE



CARATTERISTICHE E FUNZIONI

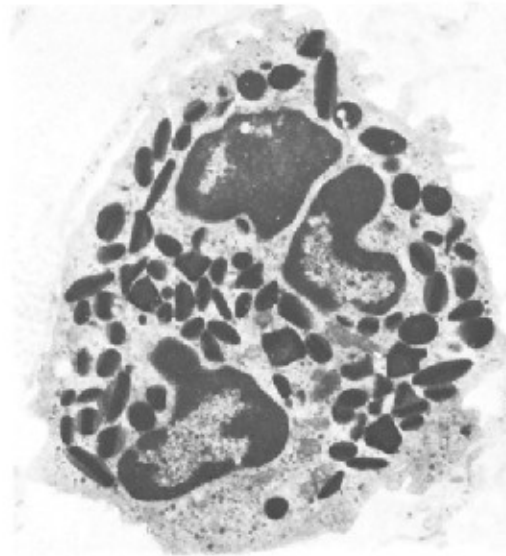
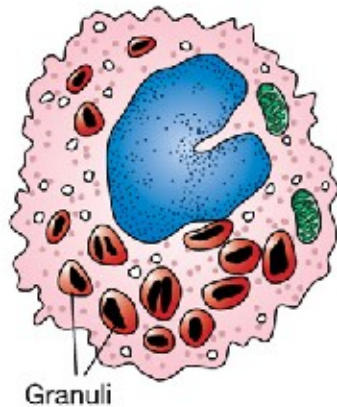
- Associate a:
 - sintesi e secrezione di anticorpi
 - infiammazione cronica
- Derivate da linfociti B



EOSINOFILI

**CELLULE TIPICHE DELLE REAZIONI
IMMUNITARIE
MEDIATE DA ANTICORPI IgE O DELLE
INFEZIONI PARASSITARIE**

EOSINOFILI

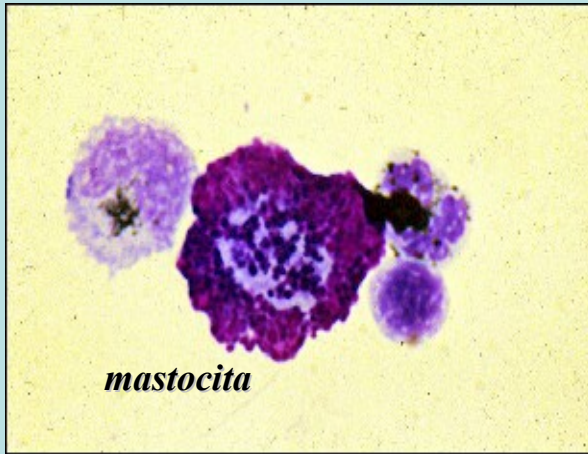


CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Associati a:
 - reazioni allergiche
 - reazioni infiammatorie associate a parassiti
 - infiammazioni croniche
- Modulano le reazioni mediate dalle plasmacellule

MEDIATORI PRIMARI DELL'INFIAMMAZIONE

- Metaboliti reattivi dell'ossigeno
- Granuli primari cristalloidi
 - Proteina basica maggiore
 - Proteina cationica eosinofila
 - Perossidasi eosinofila
 - Fosfatasi acida
 - β -glucuronidasi
 - Aritsolfatasi B
 - Istaminasi
- Fosfolipasi D
- Prostaglandine di serie E
- Citochine



MASTOCITI / BASOFILI

- **REAZIONI ACUTE:** L'INTERAZIONE SPECIFICA TRA ANTIGENI E IgE LEGATE AI RECETTORI SPECIFICI SULLA SUPERFICIE DEI MASTOCITI NE CAUSA LA DEGRANULAZIONE E IL RILASCIO DI MEDIATORI COME L'ISTAMINA E I PRODOTTI DI OSSIDAZIONE DELL'ACIDO ARACHIDONICO
- **REAZIONI CRONICHE:** ELABORANO CITOCHINE COME IL TNF- α , CHE FAVORISCE L'INFILTRAZIONE LEUCOCITARIA NELLA SEDE DEL TESSUTO DANNEGGIATO

MASTOCITI / BASOFILI



Mastociti (Basofili)

CARATTERISTICHE E FUNZIONI

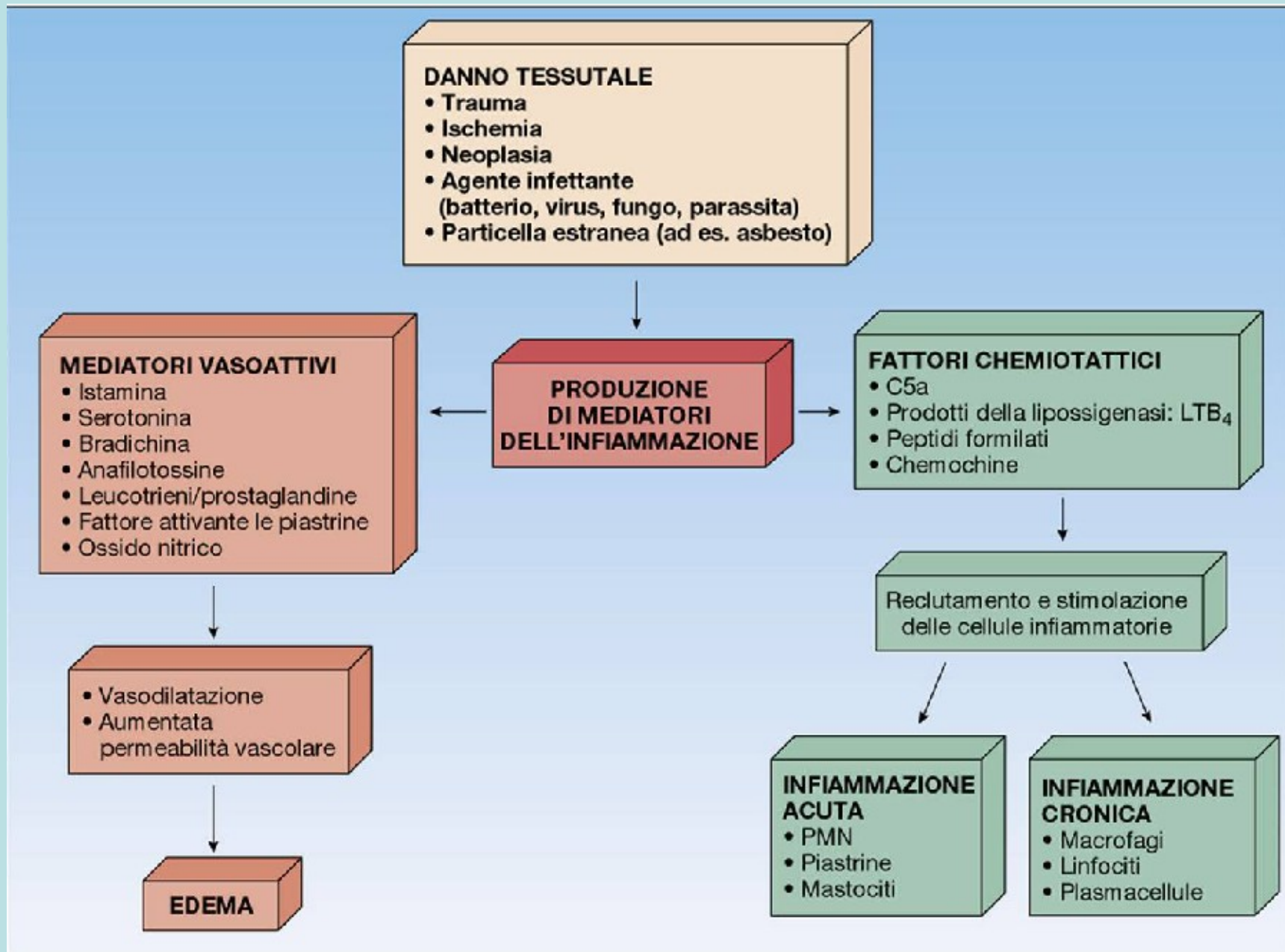
- Legano le molecole IgE
- Contengono granuli elettron-densi

MEDIATORI PRIMARI DELL'INFIAMMAZIONE

- Istamina
- Leucotrieni (LTC, LTD, LTE)
- Fattore attivante le piastrine
- Fattori chemiotattici per gli eosinofili
- Citochine (ad es. TNF- α , IL-4)

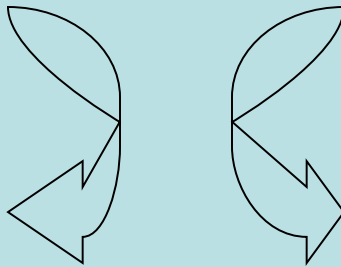
MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- **PROTEINE ATTIVATE O PRODOTTE IN RISPOSTA ALLO STIMOLO INFIAMMATORIO**
- **HANNO LO SCOPO DI INIZIARE E AMPLIFICARE LA RISPOSTA INFIAMMATORIA**



Mediatori della risposta infiammatoria liberati nella sede del danno tissutale

INFIAMMAZIONE



ACUTA

CRONICA

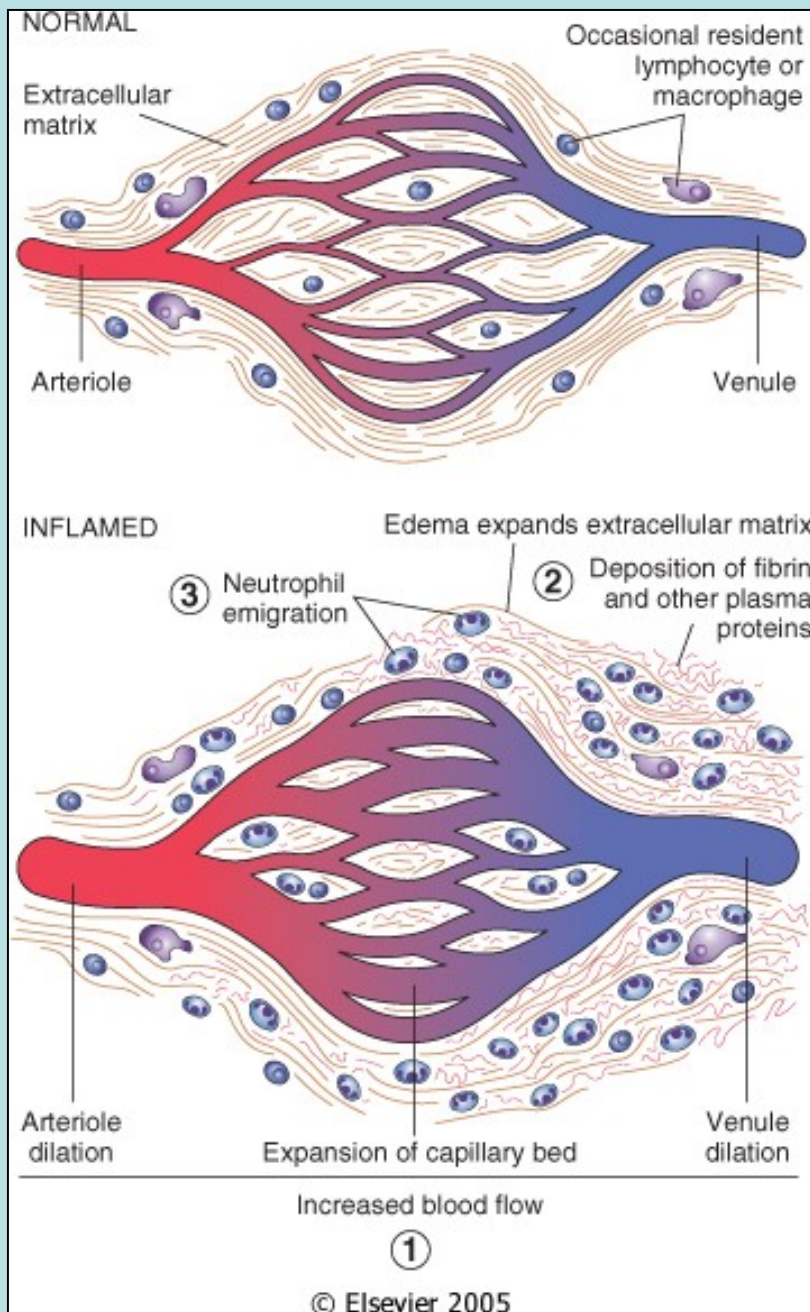
INFIAMMAZIONE ACUTA

- **RISPOSTA IMMEDIATA E PRECOCE AD UNO STIMOLO LESIVO NELLA QUALE GIOCANO UN RUOLO FONDAMENTALE I VASI SANGUIGNI**
- **SERVE A PORTARE NELLA SEDE DELLA LESIONE I MEDIATORI DELLA DIFESA DELL'OSPITE, LEUCOCITI E PROTEINE PLASMATICHE.**

INFIAMMAZIONE CRONICA

**INFIAMMAZIONE DI LUNGA DURATA
(SETTIMANE O MESI)
IN CUI PROCEDONO
CONTEMPORANEAMENTE
L'INFIAMMAZIONE ATTIVA,
LA DISTRUZIONE TISSUTALE
E I TENTATIVI DI RIPARAZIONE**

INFIAMMAZIONE ACUTA



TAPPE PRINCIPALI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

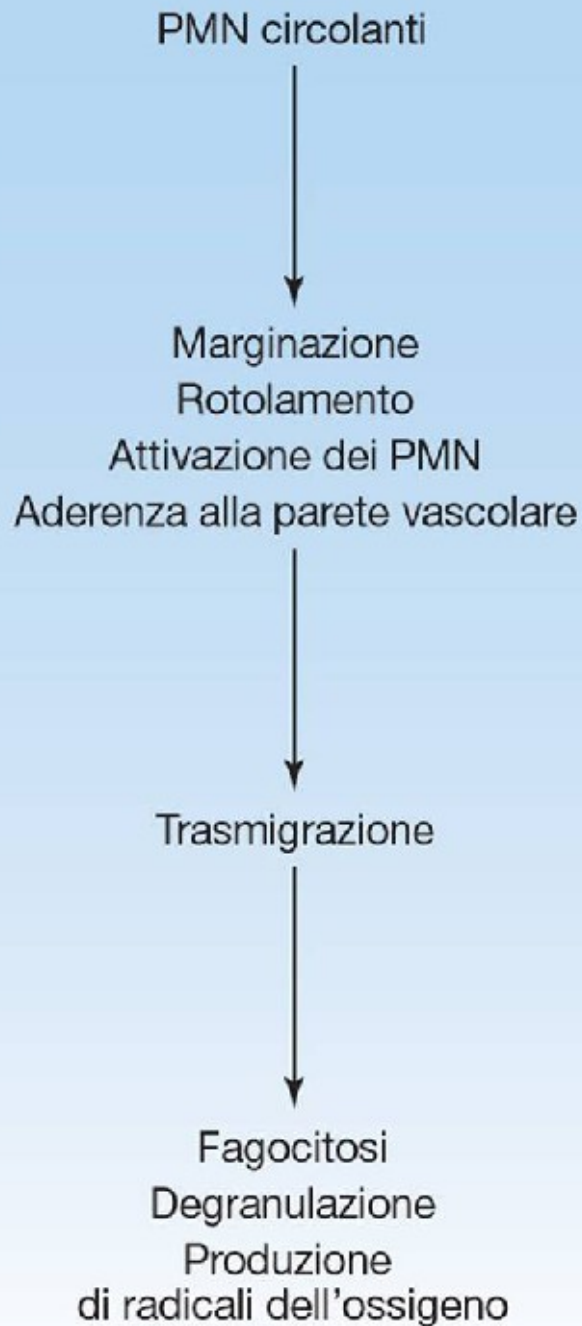
- 1. VASODILATAZIONE E AUMENTO DEL FLUSSO EMATICO (ROSSORE E CALORE)**
- 2. FUORIUSCITA DAI VASI DI LIQUIDO E PROTEINE PLASMATICHE (EDEMA)**
- 3. MIGRAZIONE DEI LEUCOCITI E LORO ACCUMULO NELLA SEDE DELLA LESIONE**

MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- CAUSANO **VASODILATAZIONE** E **AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE** CON COSEGUENTE COMPARSA DI **ROSSORE, CALORE ED EDEMA** A LIVELLO DELLA PARTE INTERESSATA.
- RICHIAMANO LEUCOCITI E PROTEINE PLASMATICHE NELLA SEDE DELLA LESIONE.

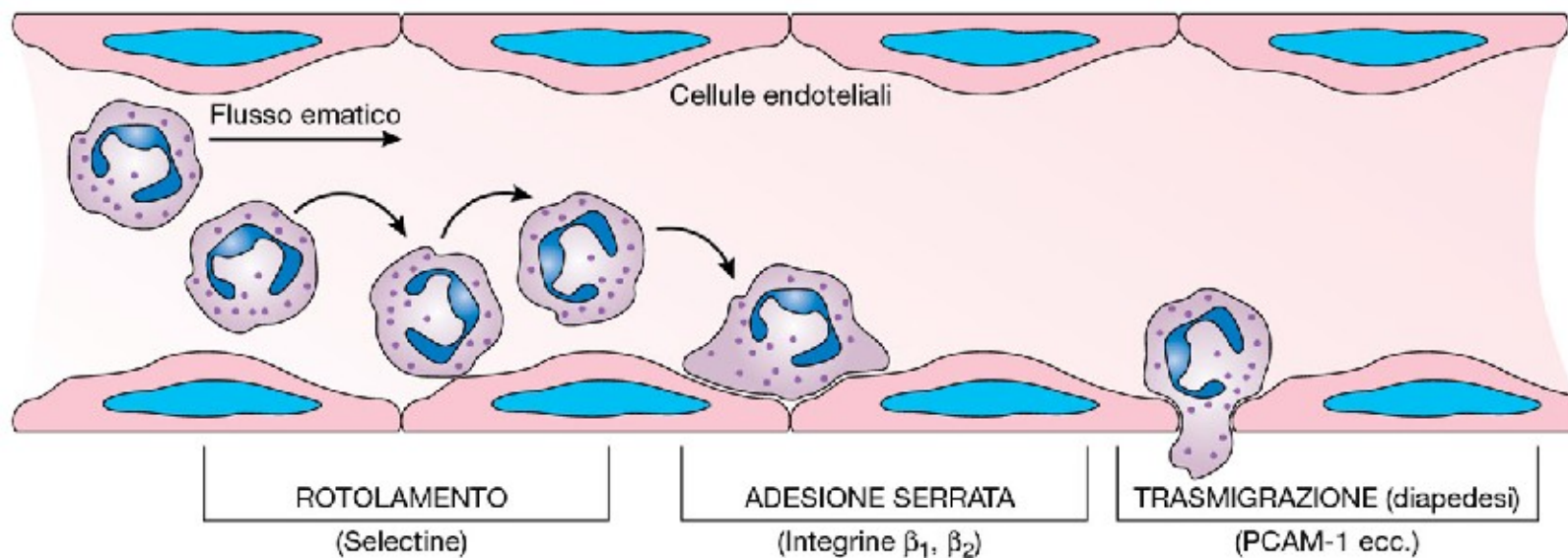
MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

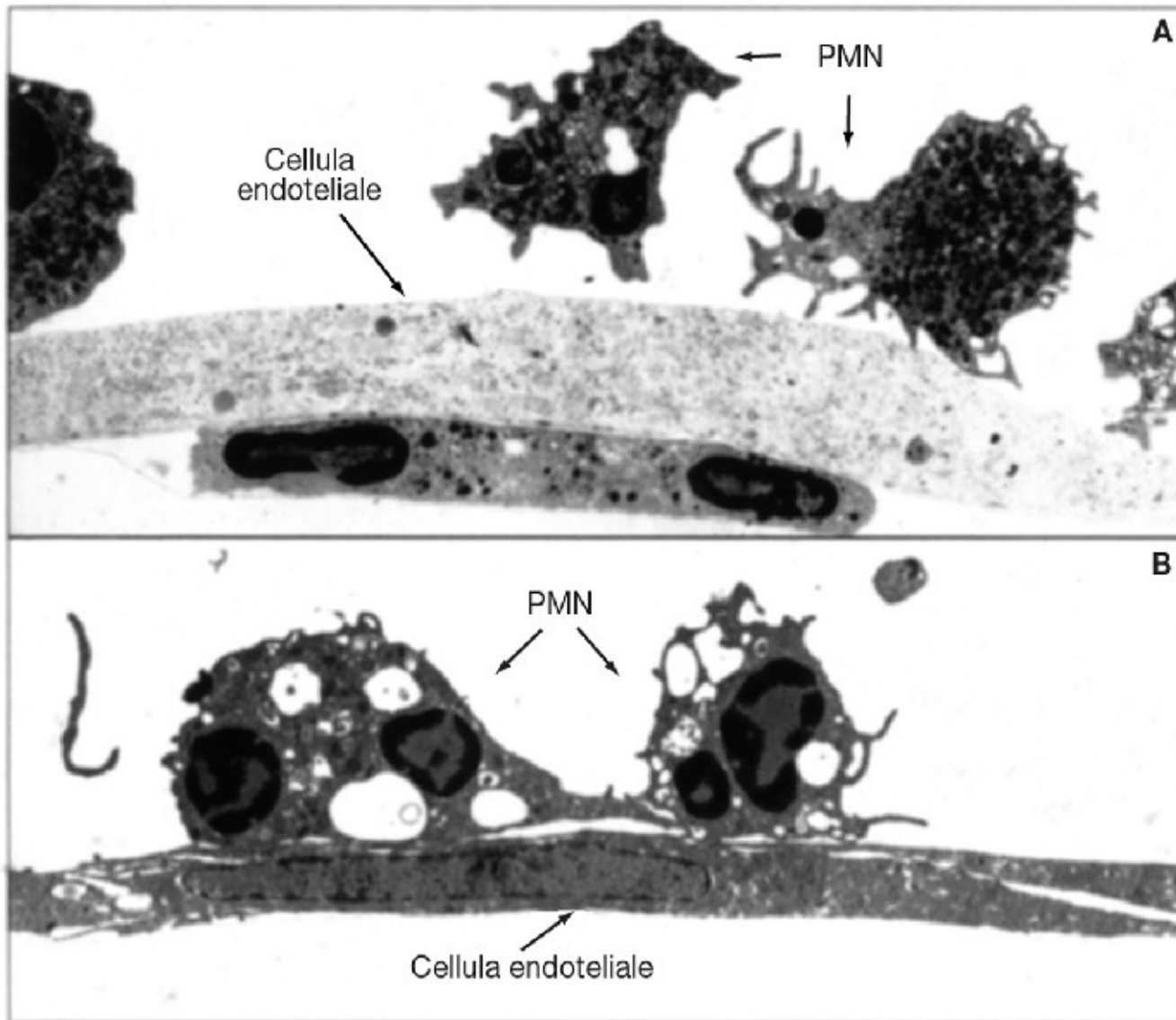
	<i>CHEMIOTASSI</i>	<i>DOLORE</i>	<i>FEBBRE</i>	<i>PERMEABILITA' VASCOLARE</i>	<i>EDEMA</i>
<i>PGE2</i>		+	+		
<i>TBX2</i>	+				
<i>LTB4</i>	+	+		+	
<i>LTC4</i>		+		+	+
<i>ISTAMINA</i>		+		+	
<i>SEROTONINA</i>				+	+/-
<i>C3a</i>				+	+
<i>C5a</i>	+			+	
<i>BRADICHININA</i>		+		+	+
<i>FIBRINOPEPTIDI</i>	+			+	+
<i>PAF</i>	+			+	+
<i>SOSTANZA P</i>		+		+	
<i>IL-1</i>	+	+/-	+	+	
<i>IL-6</i>	+/-		+		
<i>IL-8</i>	+			+/-	
<i>TNF</i>	+	+/-	+	+	



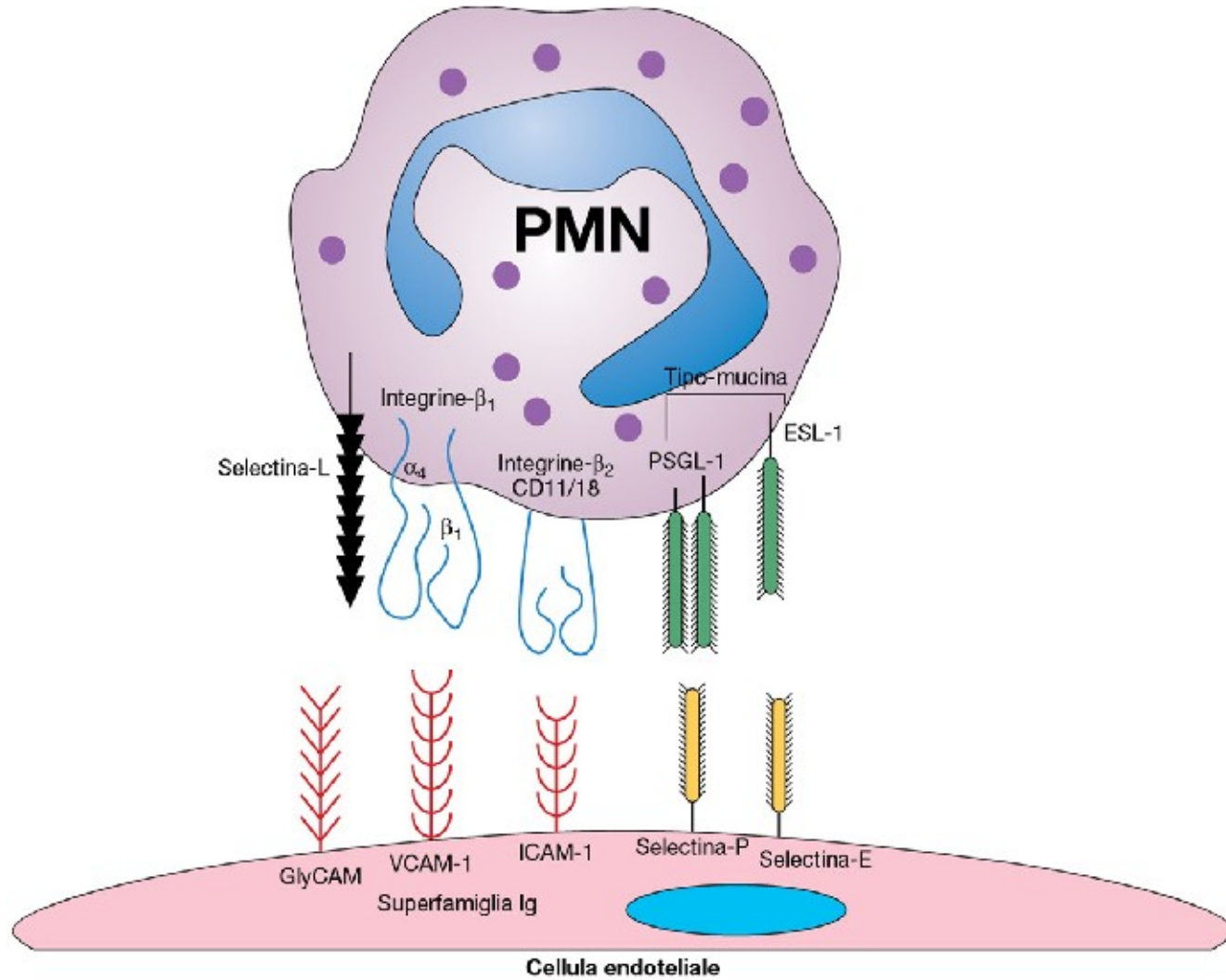
Reclutamento e attivazione dei leucociti

MECCANISMO DELL'ADESIONE LEUCOCITARIA





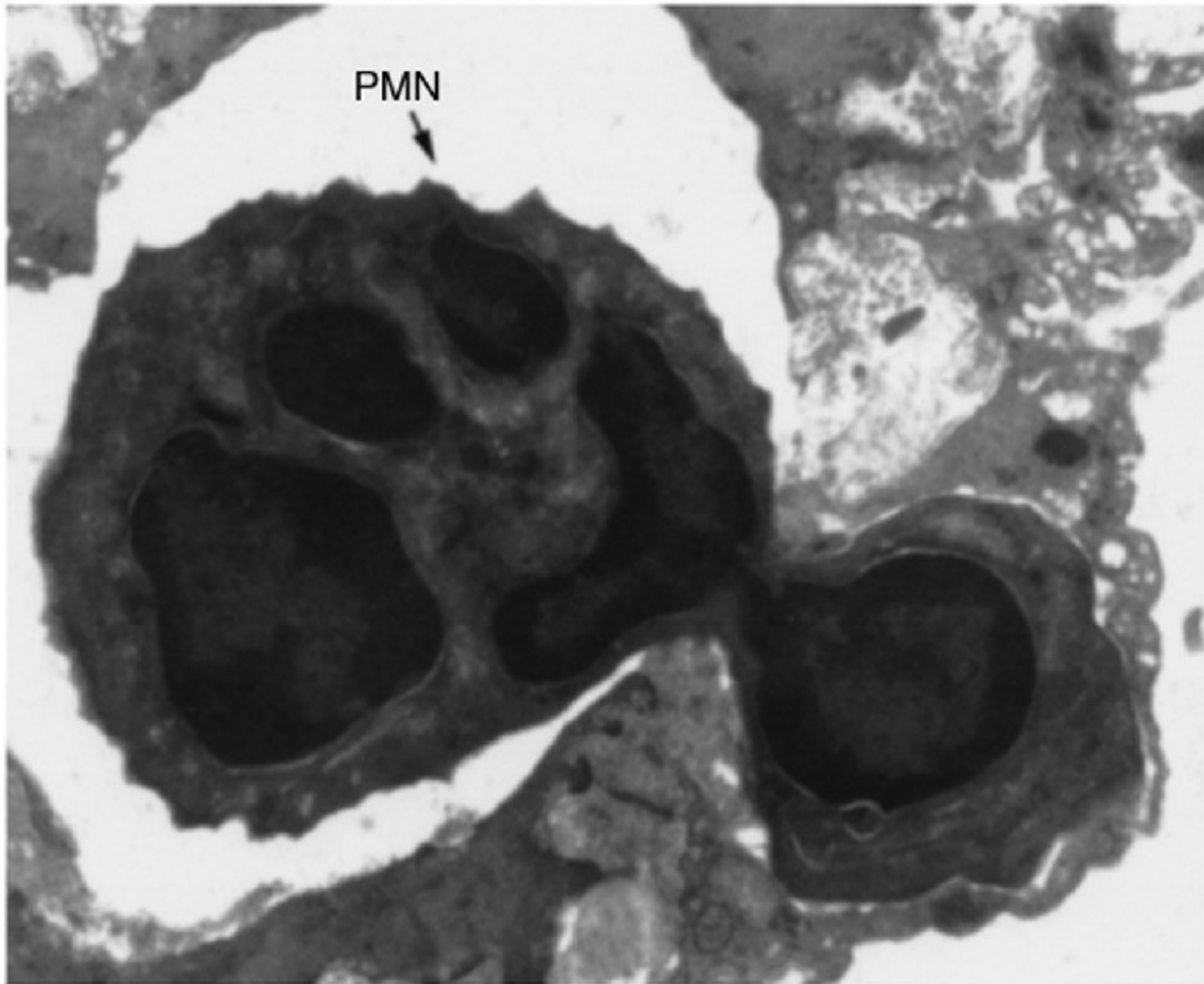
- A. I leucociti (PMN) rotolano lungo la superficie delle cellule endoteliali.**
B. Adesione serrata dei leucociti alla superficie cellulare endoteliale.



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

MOLECOLE DI ADESIONE CELLULARE ENDOTELIALE E LEUCOCITARIA

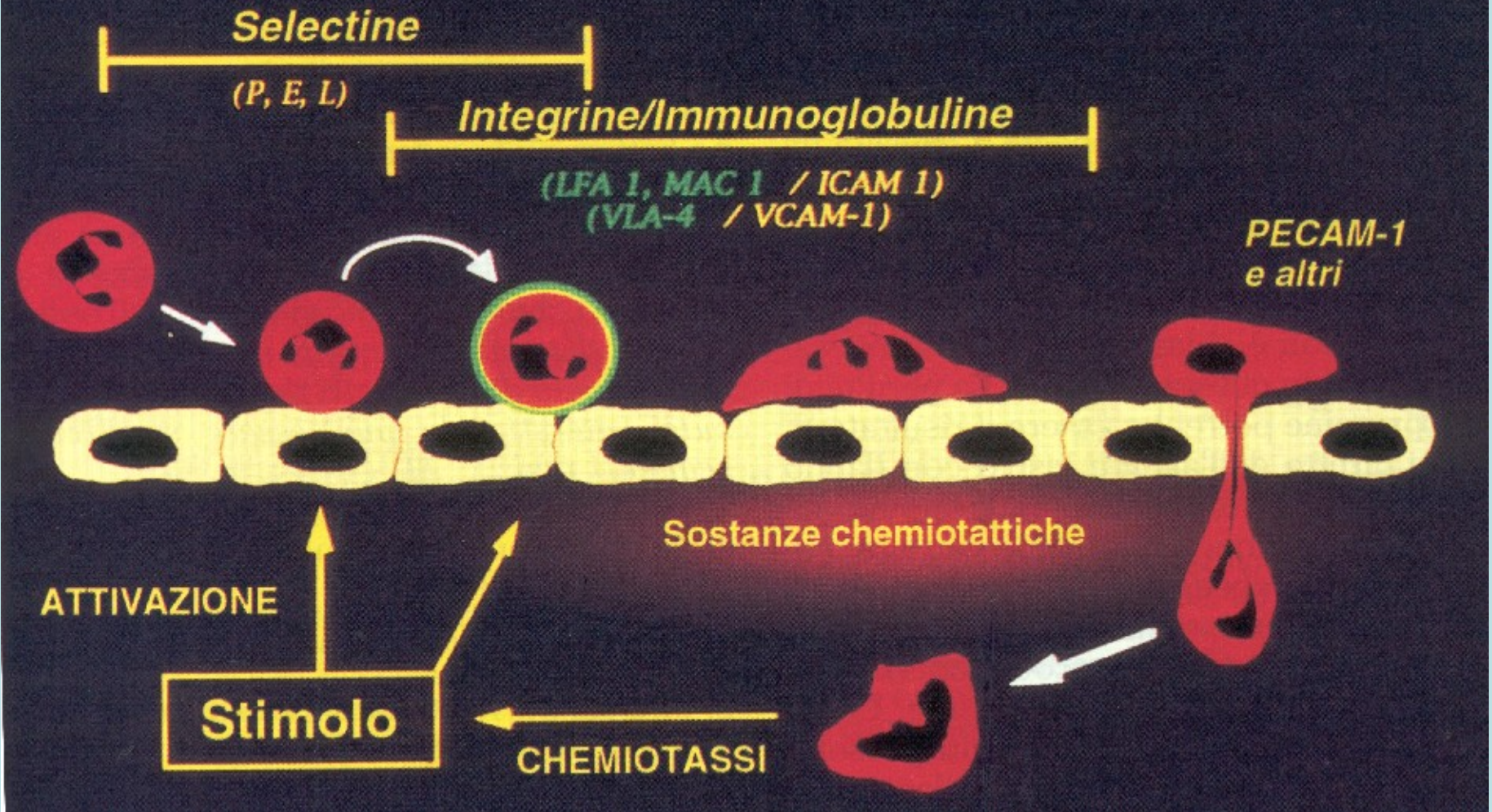


Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

ATTRAVERSAMENTO DELLO SPAZIO VASCOLARE (DIAPEDESI) DA PARTE DI UN LEUCOCITA (PMN)

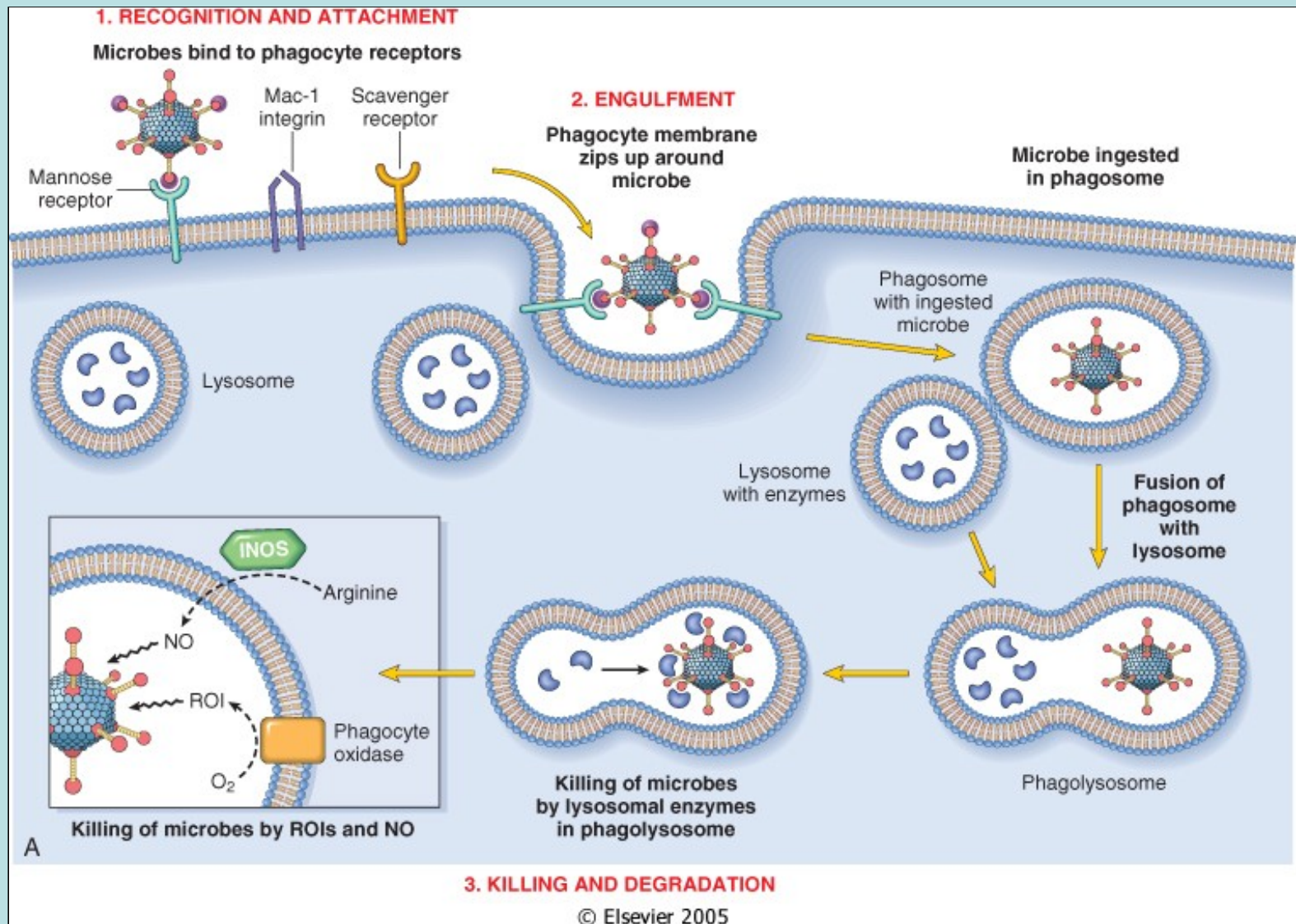
Rotolamento → Attivazione → Adesione → Diapedesi



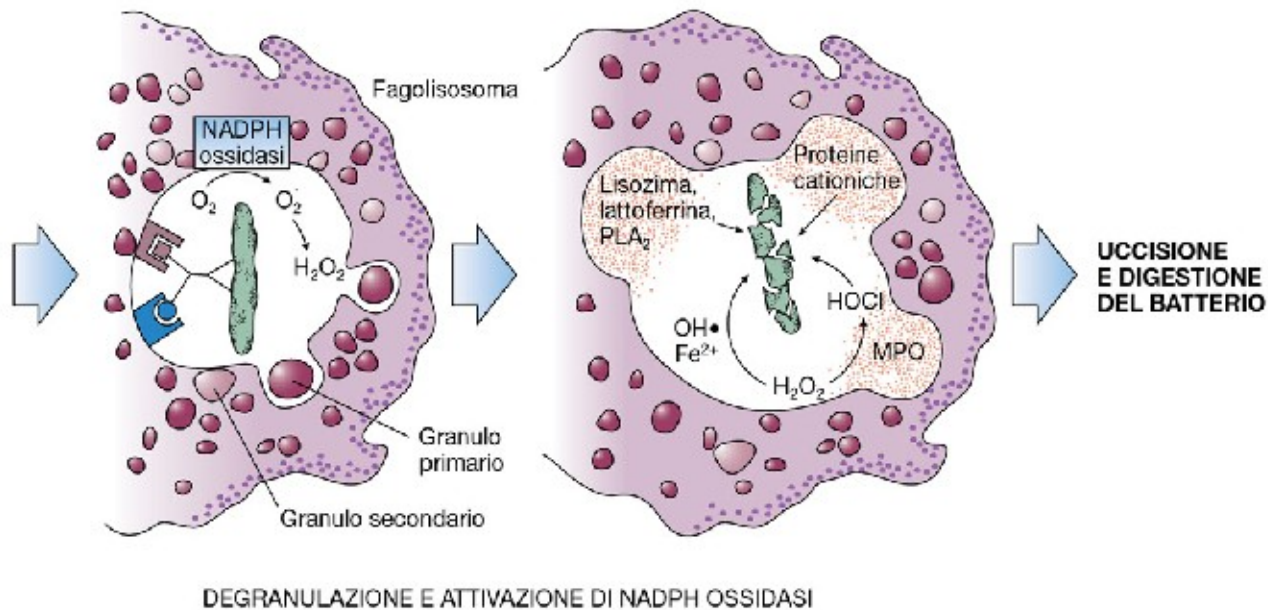
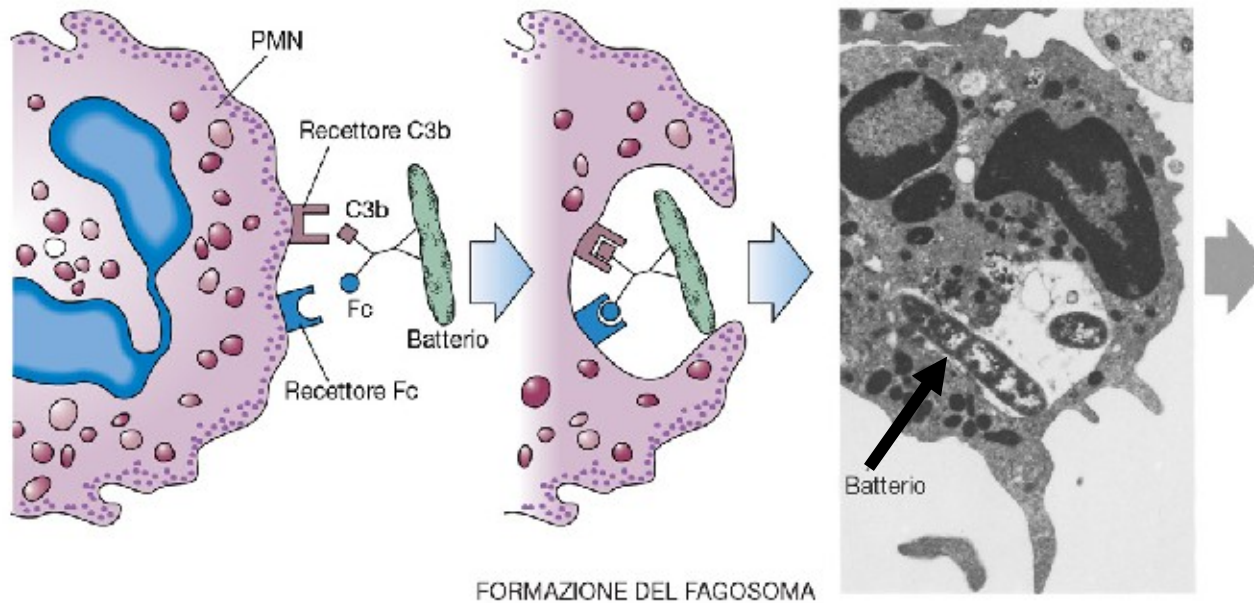
I leucociti inizialmente rotolano, poi vengono attivati e aderiscono all'endotelio, quindi migrano attraverso l'endotelio e seguono il gradiente delle sostanze chemiotattiche liberate dalla sede della lesione. Selectine, Integrine e PECAM-1 sono le principali molecole di adesione tra leucociti e le cellule endoteliali dei vasi sanguigni.

FAGOCITOSI

**NELLA SEDE DELLA LESIONE NEUTROFILI
E MACROFAGI INGLOBANO GLI AGENTI
NOCIVI, UCCIDONO I BATTERI E GLI ALTRI
MICRORGANISMI ATTRAVERSO LA
LIBERAZIONE DI ENZIMI LITICI (idrolasi) E
DI SOSTANZE TOSSICHE (radicali liberi e
ossido nitrico)**



Fagocitosi di un batterio: legame con i recettori della membrana cellulare, ingestione, fusione dei lisosomi con i vacuoli di fagocitosi e distruzione del microbo.

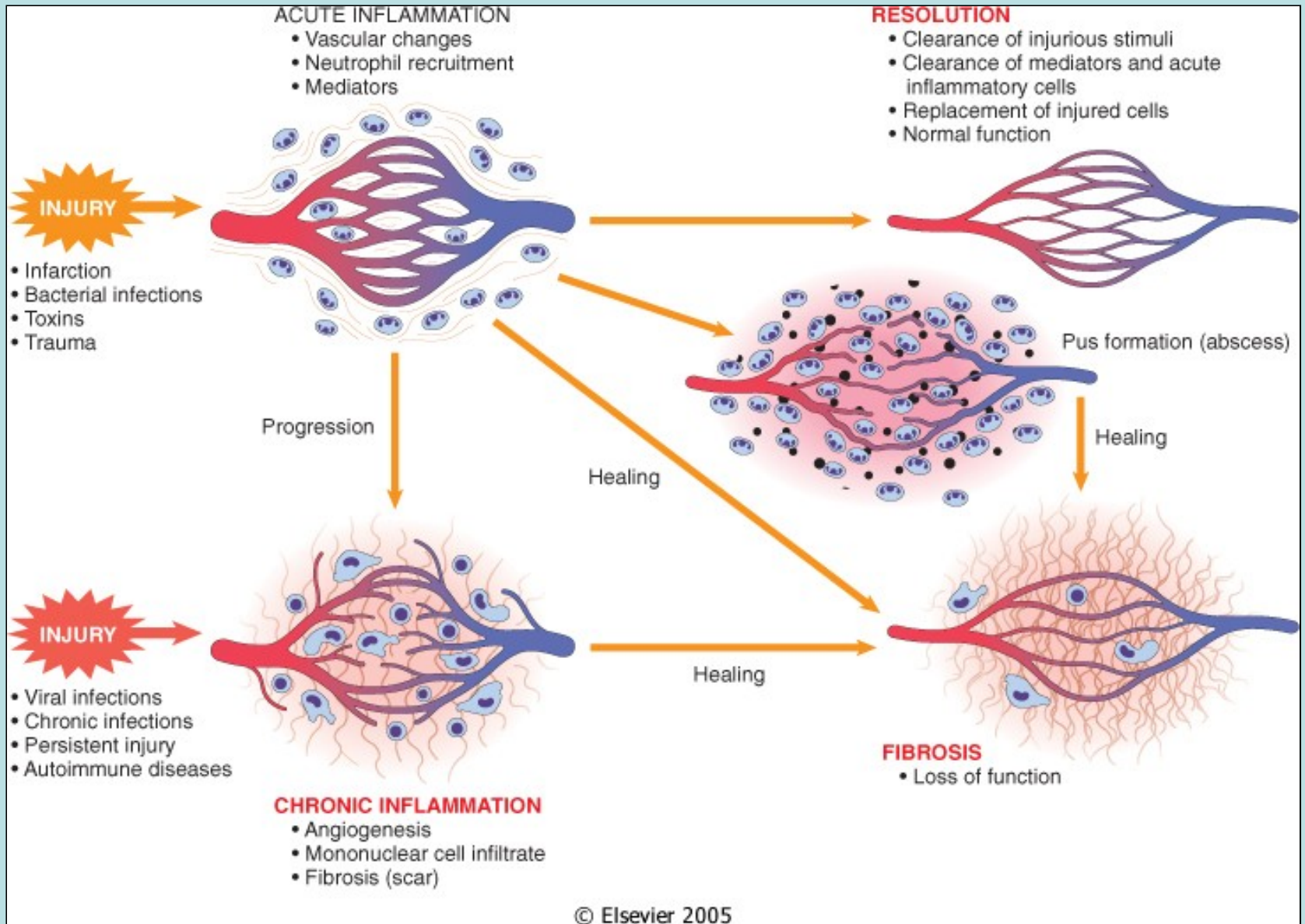


Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

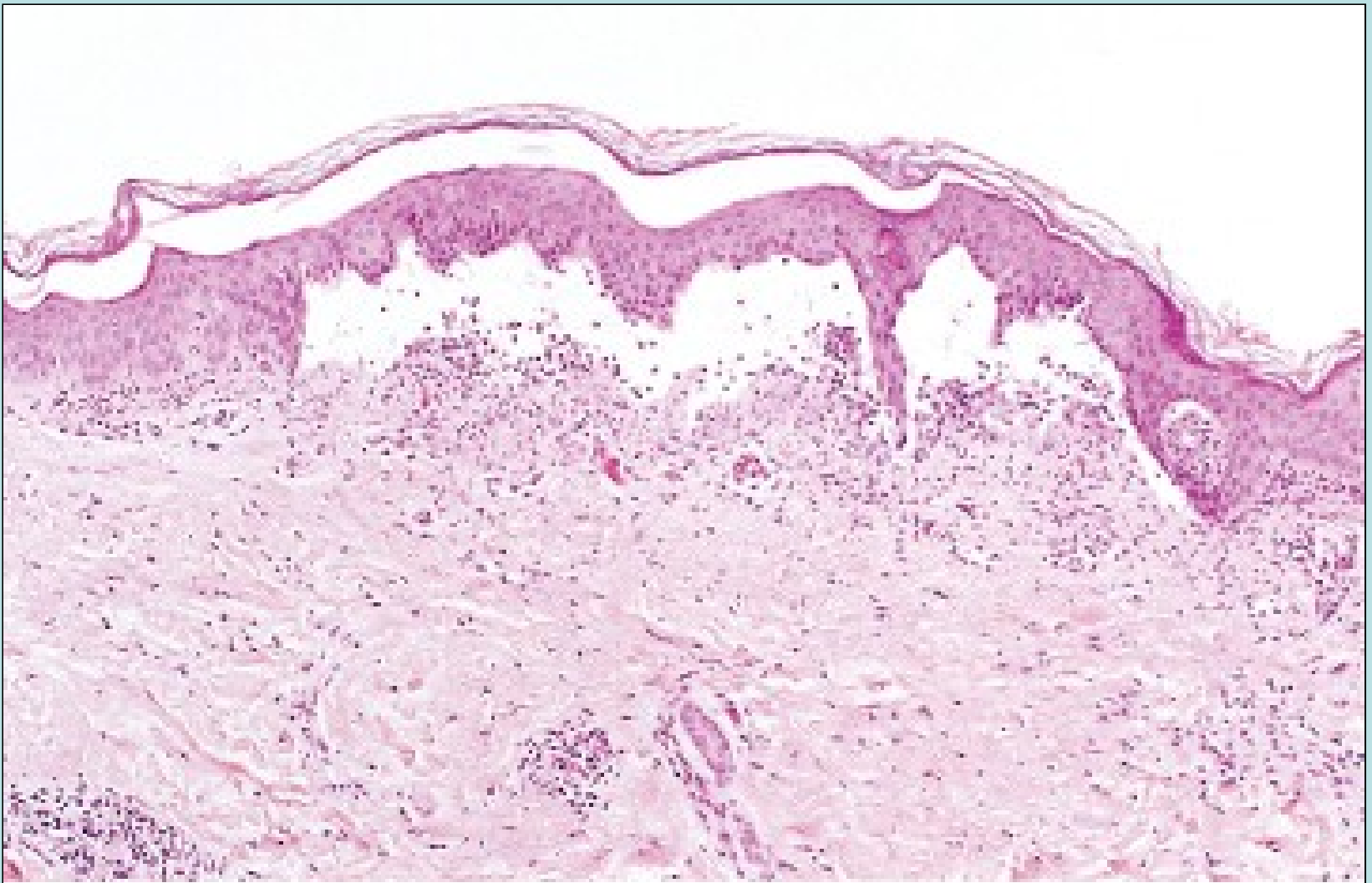
- 1. GUARIGIONE CON RIPRISTINO COMPLETO DELL'INTEGRITA' ANATOMICA E FUNZIONALE DELLA PARTE COLPITA**
- 2. GUARIGIONE CON SOSTITUZIONE DELLA PARTE DANNEGGIATA CON TESSUTO FIBROSO (CICATRICE)**
- 3. INFIAMMAZIONE CRONICA**



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA: RISOLUZIONE, GUARIGIONE PER FIBROSI O INFIAMMAZIONE CRONICA

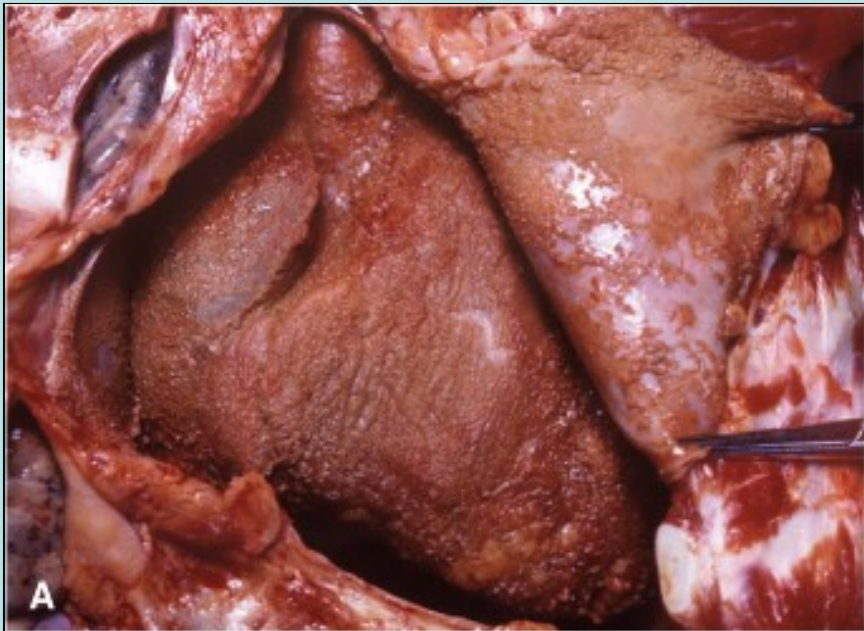
MORFOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

- **INFIAMMAZIONE SIEROSA**
- **INFIAMMAZIONE FIBRINOSA**
- **INFIAMMAZIONE SUPPURATIVA O PURULENTA**
- **ULCERE**



© Elsevier 2005

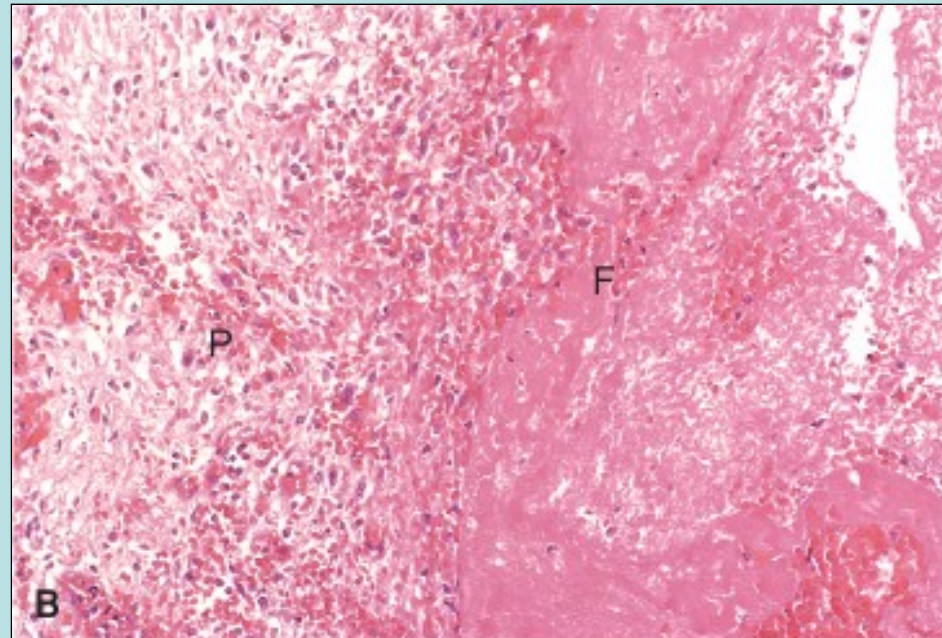
Inflammatione sierosa: vescicola cutanea da ustione che mostra l'epidermide separata dal derma da una raccolta locale di essudato sieroso



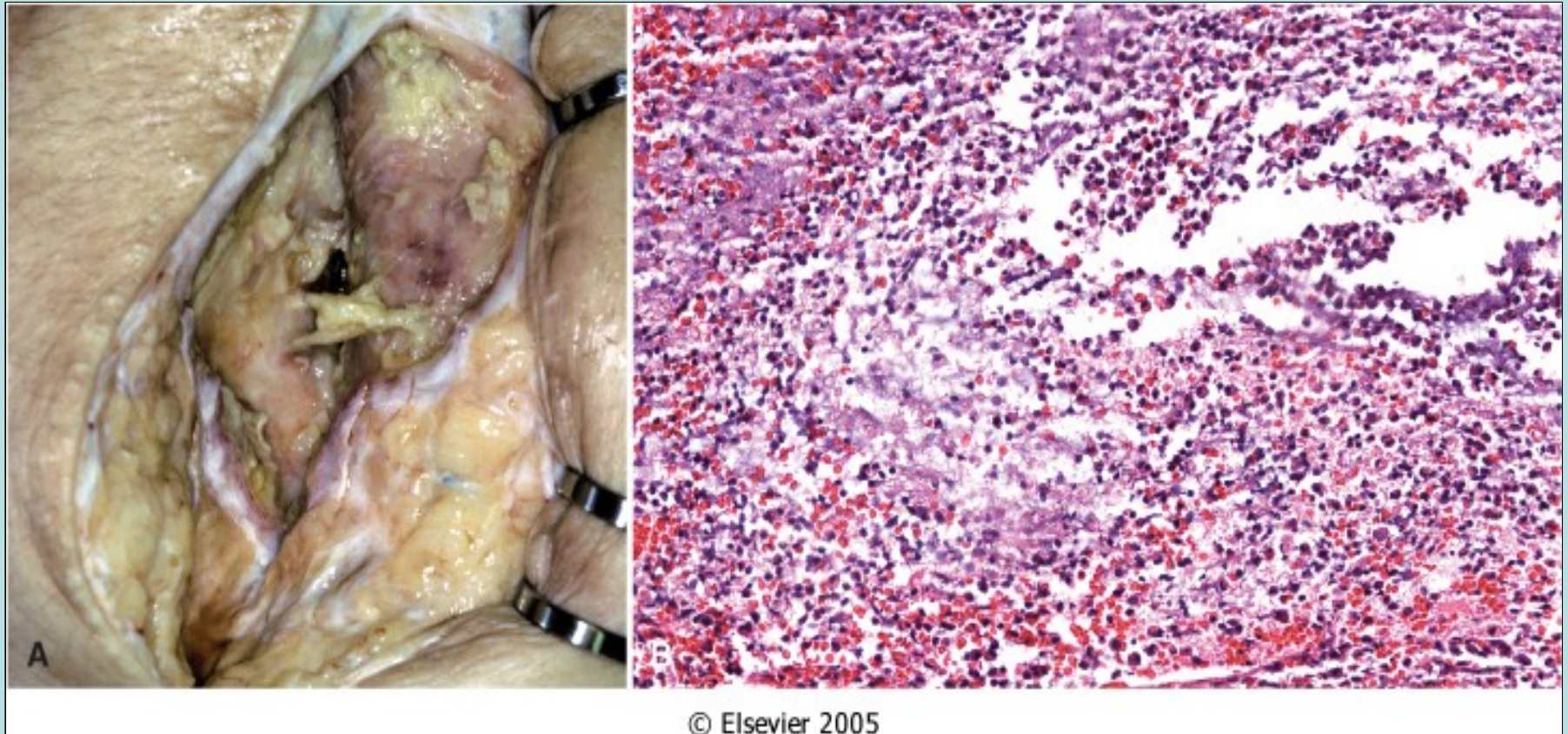
© Elsevier 2005

Pericardite fibrinosa: depositi di fibrina sul pericardio

Pericardite acuta fibrinosa: una trama rosa di essudato fibrinoso (F) ricopre la superficie del pericardio (P)



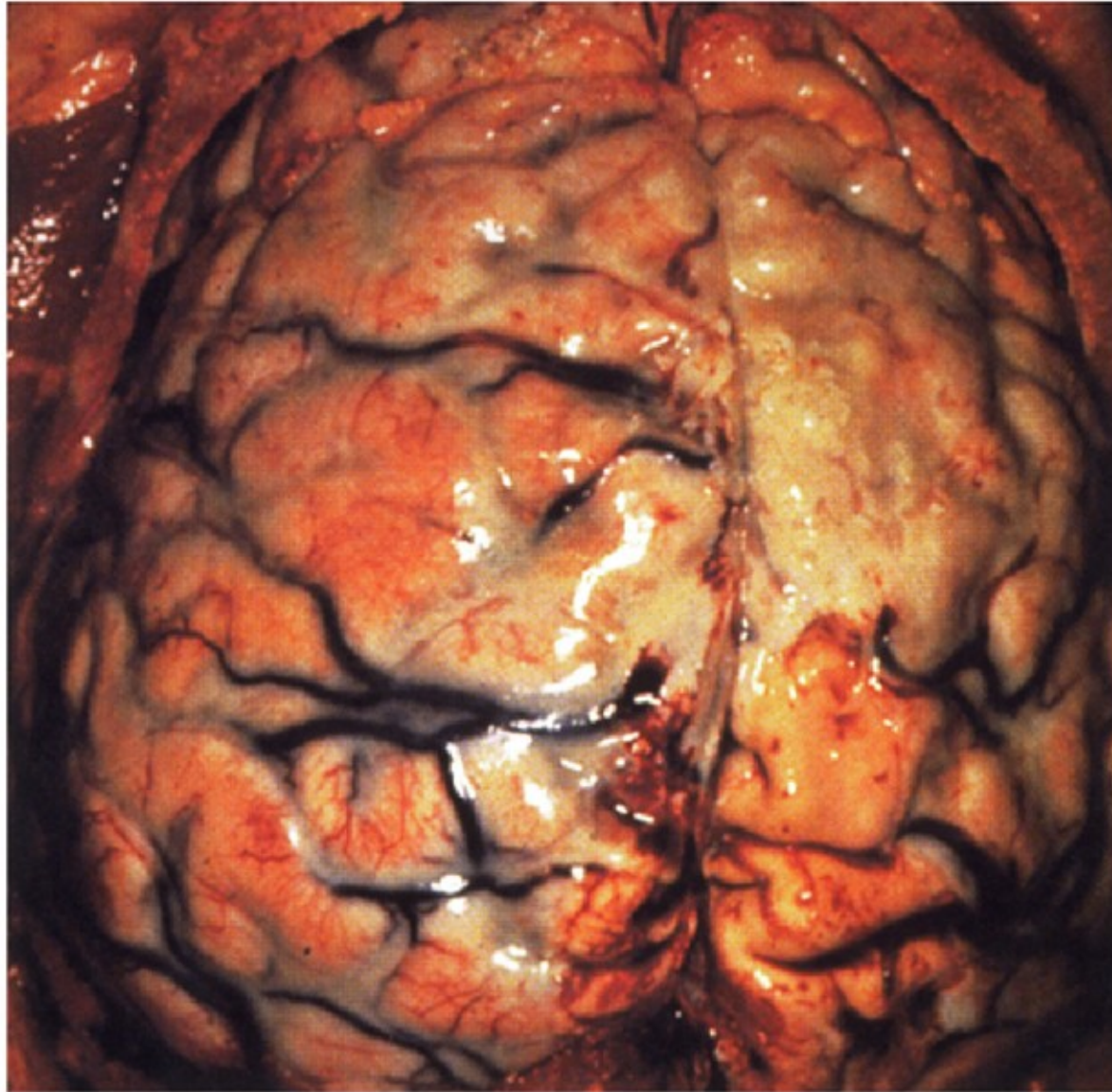
© Elsevier 2005



INFIAMMAZIONE SUPPURATIVA

A) Ascesso batterico sottocutaneo con raccolta di pus.

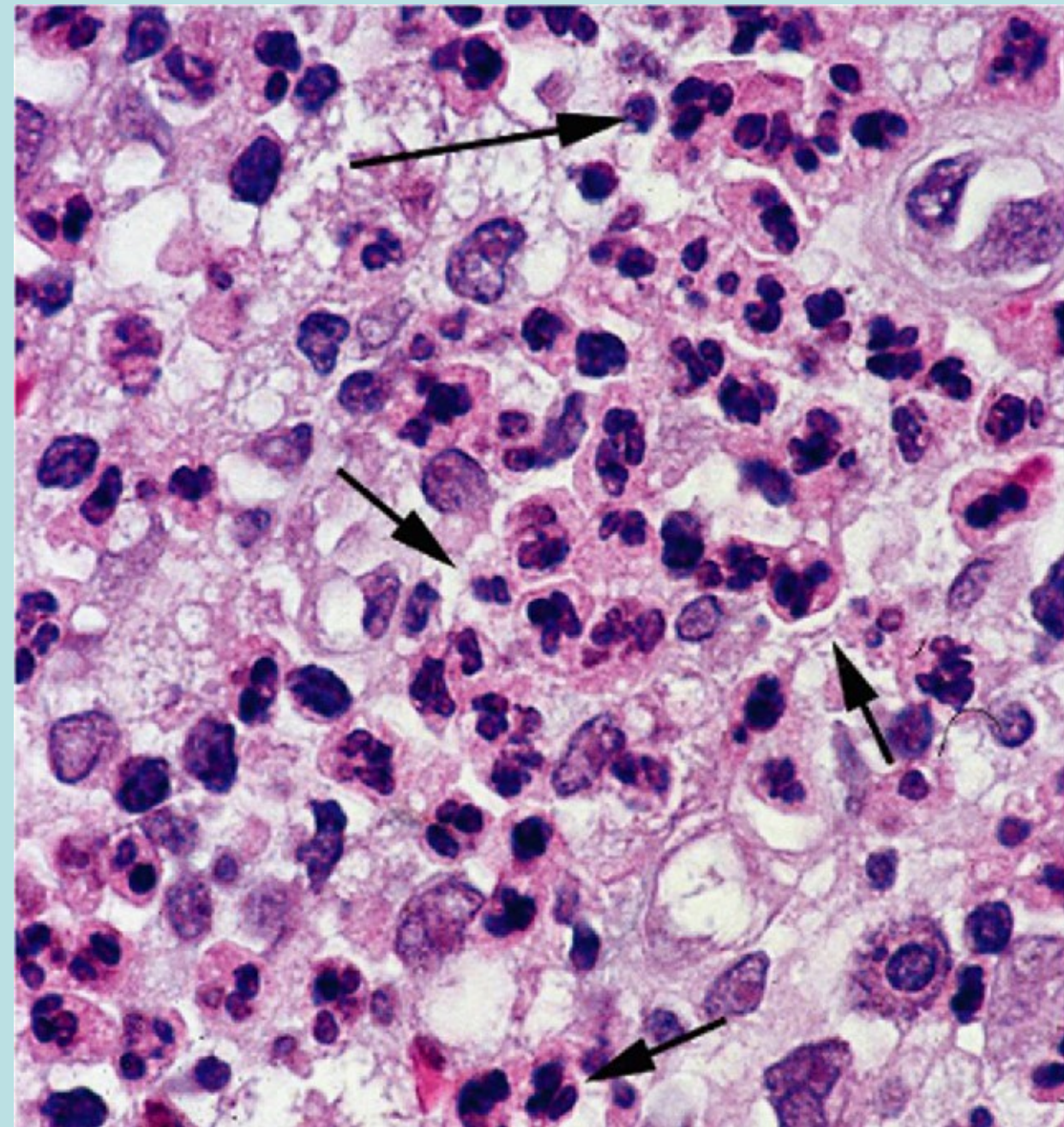
B) L'ascesso contiene neutrofili, liquido di edema e detriti cellulari.



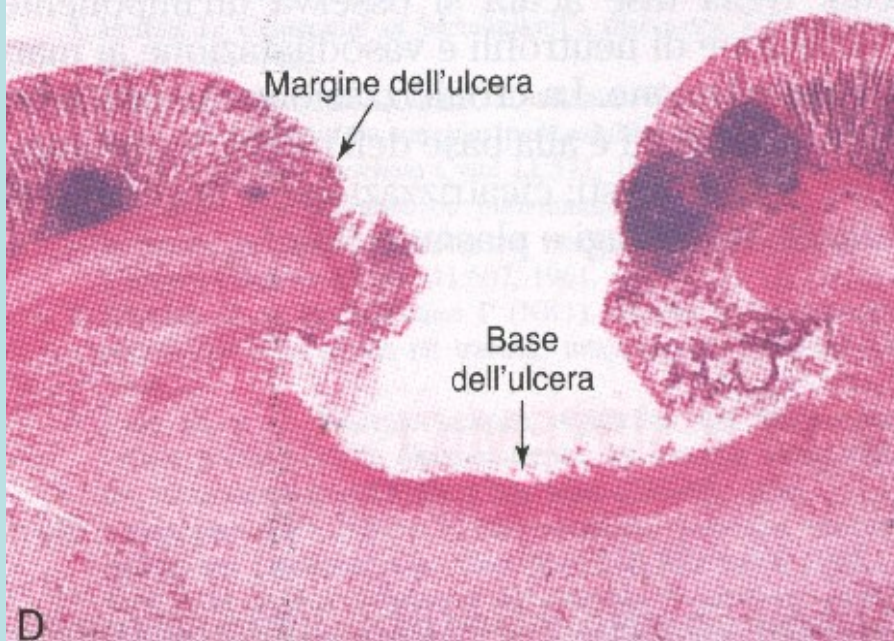
Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

**ESSUDATO PURULENTO IN PAZIENTE CON MENINGITE BATTERICA:
nello spazio subaracnoideo è presente un essudato color crema**



**INFIAMMAZIONE ACUTA
PURULENTA O SUPPURATIVA**
(le frecce indicano i granulociti
neutrofil)



Ulcera duodenale

Ulcera cutanea



L'ulcera è una lesione locale, o escavazione, della superficie di un organo o tessuto, prodotto dall'eliminazione (distacco) di tessuto infiammatorio necrotico.

INFIAMMAZIONE CRONICA

DEFINIZIONE

**INFIAMMAZIONE DI LUNGA DURATA (SETTIMANE O MESI)
IN CUI PROCEDONO CONTEMPORANEAMENTE**

- **L'INFIAMMAZIONE ATTIVA**
- **LA DISTRUZIONE TISSUTALE**
- **I TENTATIVI DI RIPARAZIONE**

CAUSE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

- **INFEZIONI PERSISTENTI** (bacilli tubercolari, treponema pallidum, alcuni virus come HIV, HBV, HCV, funghi e parassiti).
- **PROLUNGATE ESPOSIZIONI AD AGENTI POTENZIALMENTE TOSSICI, ESOGENI O ENDOGENI** (silicosi, aterosclerosi)
- **AUTOIMMUNITA'**

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

- **INFILTRAZIONE DI CELLULE MONONUCLEATE**

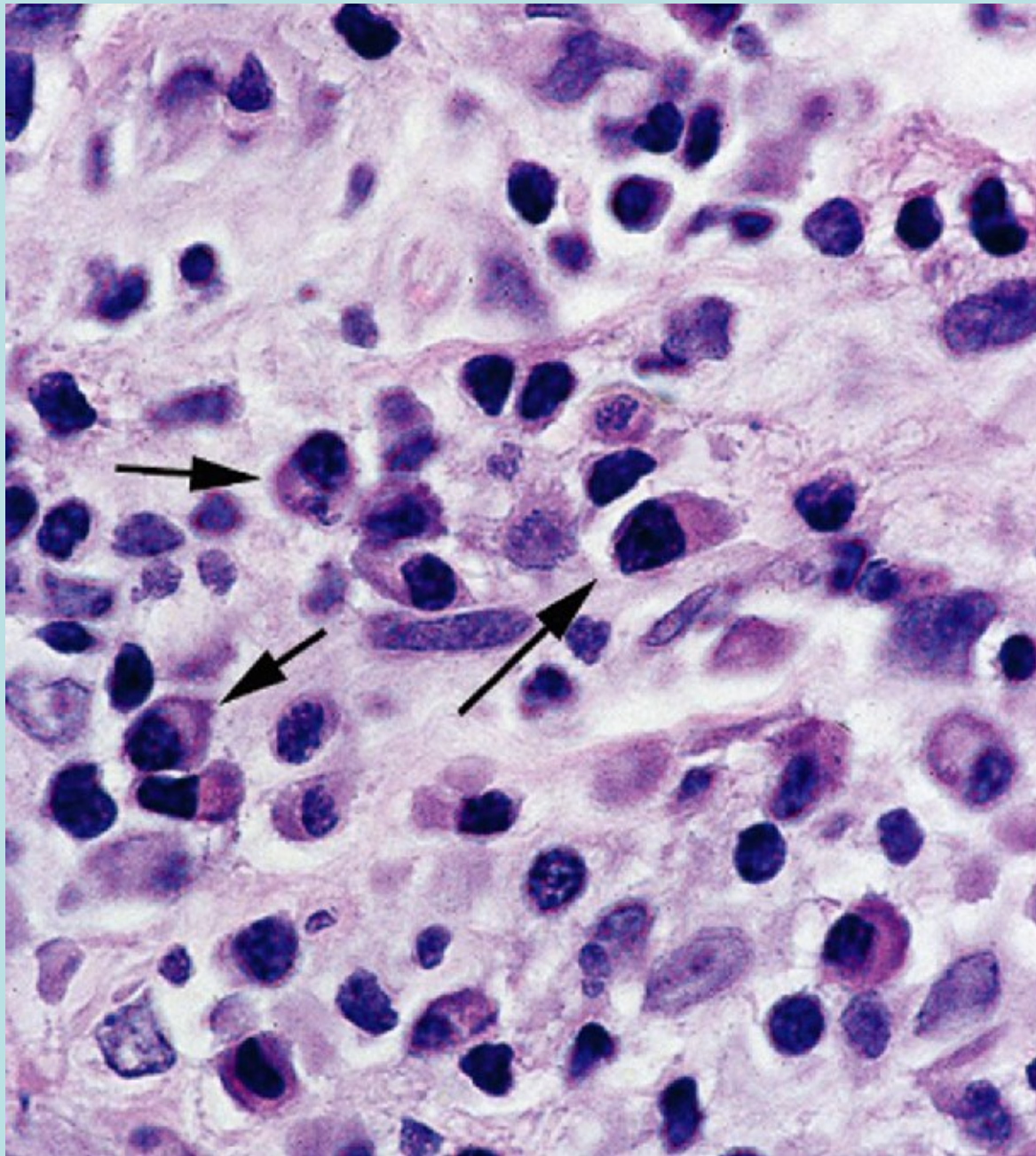
➔ **Macrofagi, linfociti, plasmacellule**

- **DISTRUZIONE TISSUTALE**

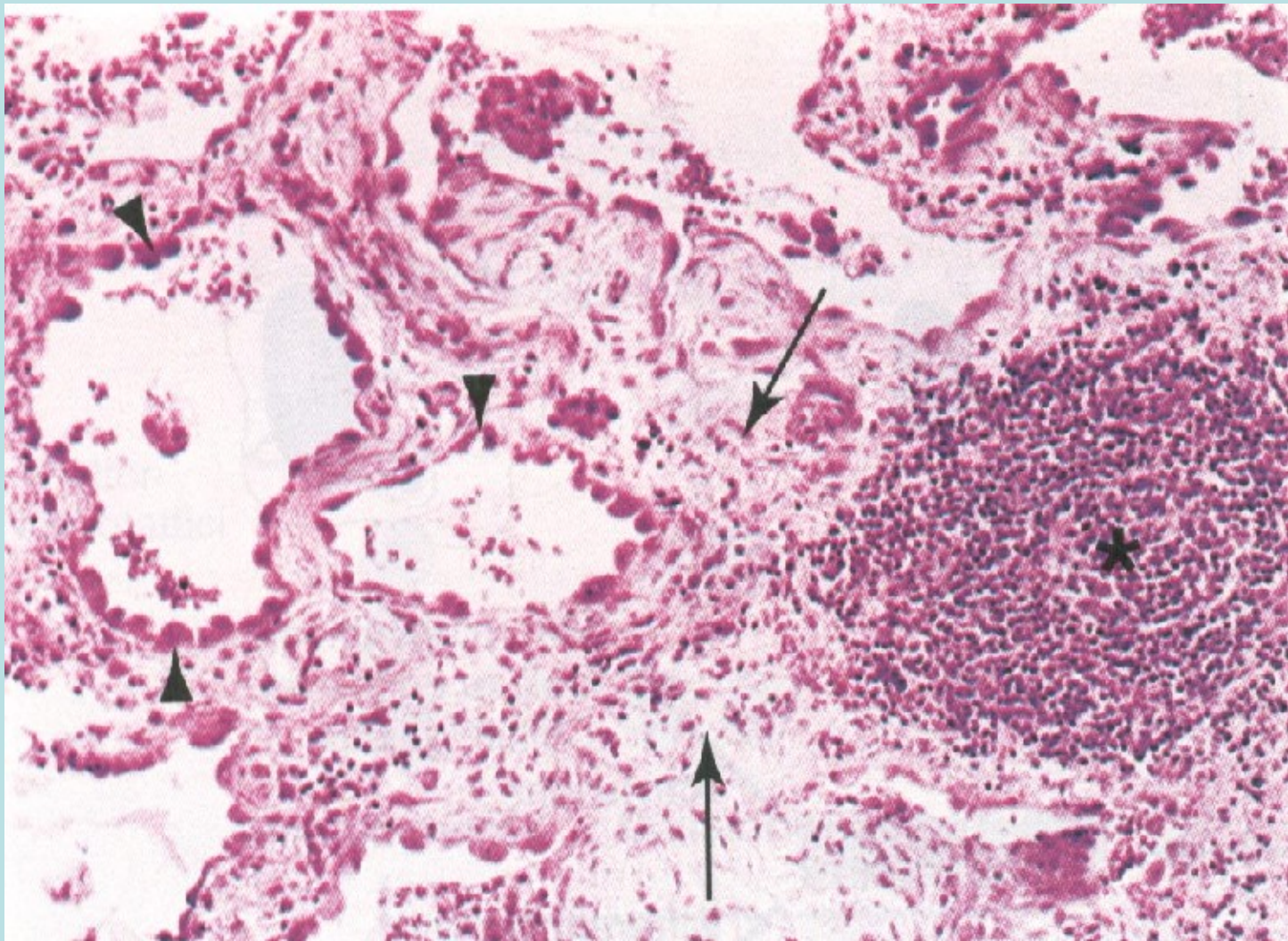
➔ **Indotta soprattutto dalle cellule infiammatorie**

- **TENTATIVI DI GUARIGIONE**

➔ **Sostituzione del tessuto danneggiato con tessuto connettivo, proliferazione dei vasi sanguigni e fibrosi**



INFIAMMAZIONE CRONICA: Sono presenti linfociti, plasmacellule (frecche) e macrofagi

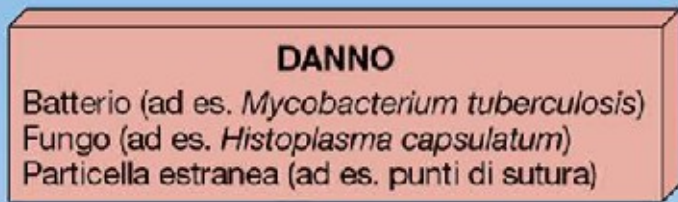


Inflammatione cronica nei polmoni che mostra i tre aspetti istologici caratteristici:

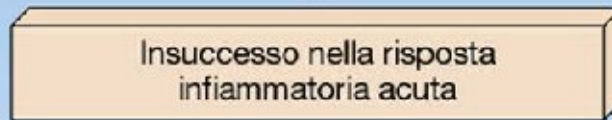
- 1. Reclutamento di cellule dell'inflammatione cronica: macrofagi, linfociti e plasmacellule (*).**
- 2. Distruzione del parenchima (gli alveoli normali sono sostituiti da spazi rivestiti da epitelio cubico, testa della freccia).**
- 3. Sostituzione con tessuto connettivo (fibrosi, frecce).**

INFIAMMAZIONE GRANULOMATOSA

**PROCESSO INFIAMMATORIO CRONICO
CARATTERIZZATO DA UN ACCUMULO DI
MACROFAGI ATTIVATI, CHE SPESSO
ASSUMONO UN ASPETTO SIMILE ALLE
CELLULE EPITELIALI (CELLULE EPITELIOIDI)**



Incapacità di digerire l'agente stimolante



Persistenza
dell'agente patogeno

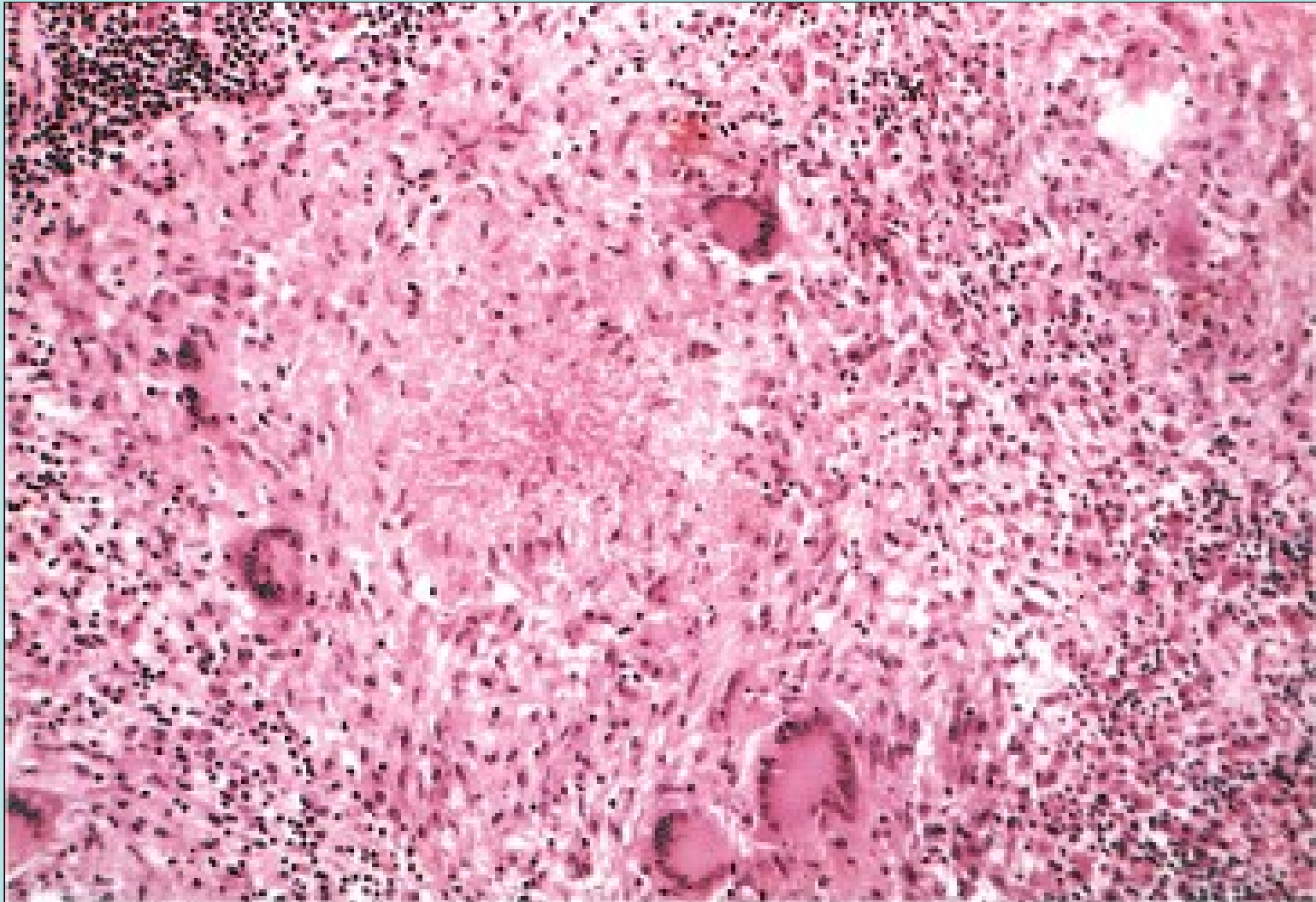
Risposta immune
cellulo-mediata

Sequestro entro
i macrofagi

Reclutamento di macrofagi, con formazione
di cellule epitelioidi e cellule giganti

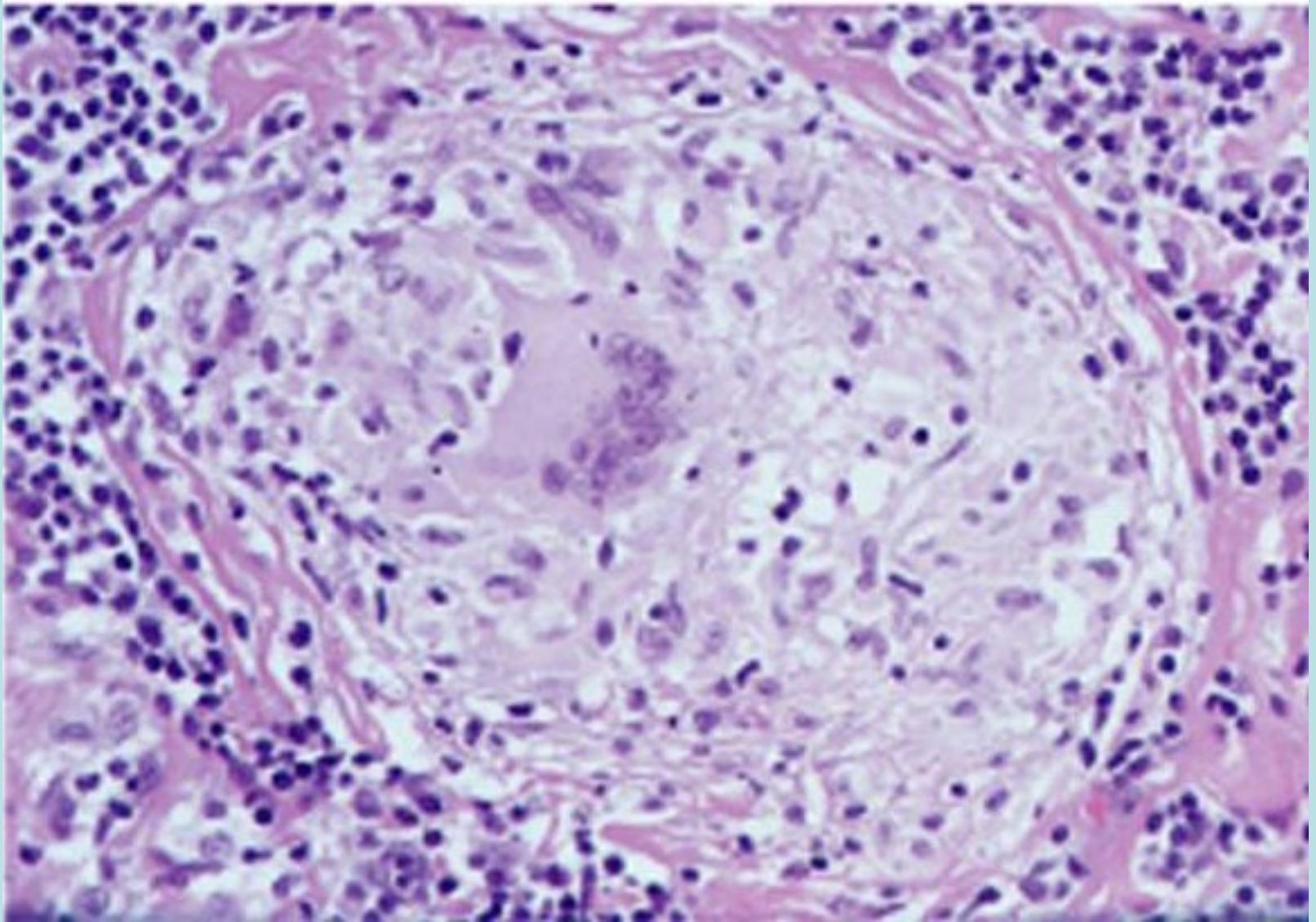
GRANULOMA

MECCANISMO DI FORMAZIONE DI UN GRANULOMA



© Elsevier 2005

Granuloma tubercolare che mostra un'area di necrosi centrale, cellule epitelioidi, cellule di Langhans e linfociti



GRANULOMA CON CELLULA GIGANTE MULTINUCLEATA CIRCONDATA DA NUMEROSE CELLULE EPITELIOIDI. IN PERIFERIA SI OSSERVANO LINFOCITI

RIPARAZIONE DEI TESSUTI

**INIZIA GIA' DURANTE LE FASI INIZIALI
DELL'INFIAMMAZIONE, MA RAGGIUNGE
DI NORMA IL SUO COMPLETAMENTO
QUANDO LO STIMOLO LESIVO E' STATO
NEUTRALIZZATO**

RIPARAZIONE DEI TESSUTI

**IL TESSUTO DANNEGGIATO VIENE SOSTITUITO
PER RIGENERAZIONE DI CELLULE
PARENCHIMALI
NATIVE, PER DEPOSIZIONE DI TESSUTO
CONNETTIVO
(FIBROSI) O PER UNA COMBINAZIONE
DI QUESTI DUE PROCESSI**