

15. Flogosi cronica

I edizione



(vale per tutto il capitolo)

15. Flogosi cronica.....	1	15.2.3. Linfociti.....	9
15.1. FLOGOSI: CRONICITÀ E RIPARAZIONE.....	3	15.3. GRANULOMI.....	10
15.1.1. Flogosi cronica e cellule.....	4	15.3.1. Patogenesi del danno tissutale.....	11
15.1.2. Flogosi cronica e infiammazione.....	4	15.3.2. Patogenesi dei granulomi.....	12
15.1.3. Insorgenza di una flogosi cronica.....	4	15.3.3. Tubercolosi (tbc).....	13
15.1.4. Flogosi cronica ab initio.....	5	15.3.4. Lebbra.....	15
15.1.5. Flogosi acuta versus cronica.....	5	15.4. MALATTIE DEGENERATIVE DELL'ETÀ AVANZATA LEGATE ALLA FLOGOSI	
15.1.6. Ulcera.....	6	CRONICA.....	18
15.1.7. Patogenesi dell'ulcera peptica.....	7	15.5. ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DEI LEUCOCITI.....	19
15.2. LE CELLULE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA.....	8	15.5.1. Classificazione.....	19
15.2.1. Macrofagi nei focolai di flogosi cronica.....	8	15.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	20
15.2.2. Eosinofili.....	9		



15.1. Flogosi: cronicità e riparazione

Definizione

L'infiammazione cronica è l'effetto di uno stimolo lesivo persistente, spesso per settimane o mesi, che comporta un'infiltrazione di elementi mononucleati o una proliferazione di fibroblasti

Un danno tissutale compatibile con la sopravvivenza del paziente può evolversi in tre modi:

- risoluzione
- cicatrizzazione
- flogosi cronica

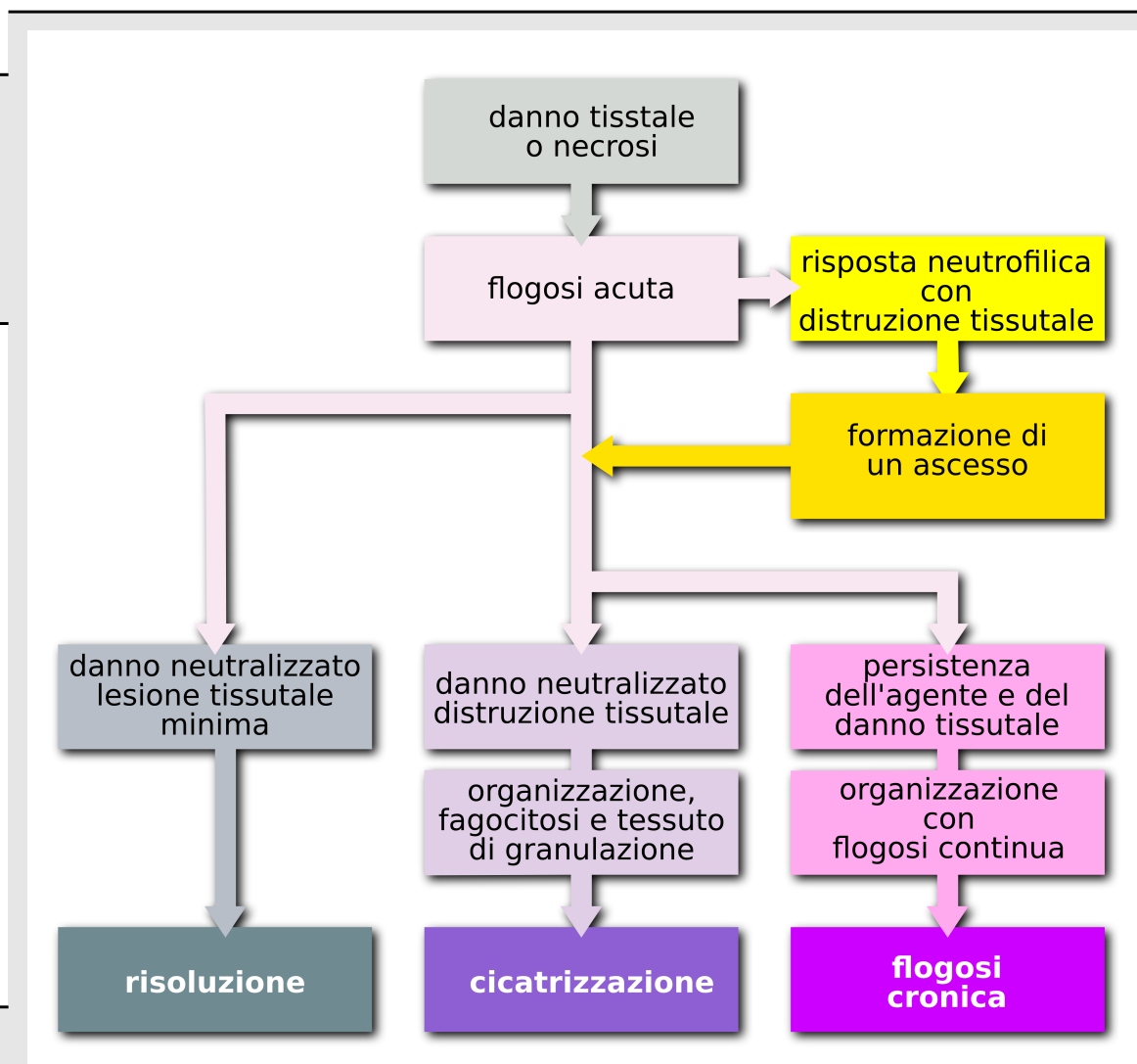




Figura 15.1. Flogosi e risoluzione

● La flogosi cronica convive sempre con i processi di riparazione

15.1.1. FLOGOSI CRONICA E CELLULE


 Le cellule che vi intervengono sono soprattutto linfociti, macrofagi e, talvolta, plasmacellule; e quindi l'essudato leucocitario nella flogosi cronica viene definito come mononucleato in contrasto al termine di polinucleato col quale si indica quello della flogosi acuta

15.1.2. FLOGOSI CRONICA E INFIAMMAZIONE


 La flogosi cronica si estende per un tempo sufficiente all'attivazione del sistema immunitario, e spesso comporta la modificazioni dei tessuti, con sia variazioni degli antigeni propri sia con la presenza di antigeni estranei:

● *reazione immunitaria e flogistica cronica sono quindi spesso aspetti di un unico fenomeno*

15.1.3. INSORGENZA DI UNA FLOGOSI CRONICA

 Una flogosi cronica può verificarsi in due modi

- essere la conseguenza di una situazione di acuzie
- manifestarsi come tale *ab initio*


 Il passaggio dalla forma acuta alla forma cronica si verifica nei casi nei quali la forma acuta non riesce a risolversi

Ciò può essere dovuto


- alla azione di un agente lesivo che non può essere eliminato
- ad una qualsiasi anomalia nei processi di guarigione

Per esempio, un focolaio di flogosi batterica nel polmone iniziata come infiammazione acuta, nel caso non si risolva può dar luogo ad una grave distruzione parenchimale, con formazione di una cavità nella quale il processo infiammatorio resta attivo, sino ad evolvere in ascesso polmonare cronico

15.1.4. FLOGOSI CRONICA AB INITIO

-  Una flogosi cronica può iniziare come tale
- *flogosi persistenti causate da alcuni microrganismi intra-cellulari*
 - il *Mycobacterium tuberculosis*, o il *Treponema pallidum* (agente eziologico della sifilide) ed alcuni funghi sono a bassa “tossicità” ma evocano una risposta infiammatoria cronica di tipo “allergia ritardata” che assume degli aspetti morfologici particolari, detti di reazione granulomatosa
 - *prolungato contatto con materiali non degradabili*
 - particelle di silice inalate per prolungati periodi, inducono nel polmone una reazione flogistica. Le particelle di silice possono agire o come blandi irritanti chimici o meccanici e sono ineliminabili una volta introdotte
 - grossolani corpi estranei, come punti di sutura, o schegge, possono causare flogosi cronica soprattutto mediante irritazione fisica o meccanica. La risposta in questi casi viene opportunamente definita da corpo estraneo e coinvolge cellule giganti formate dalla fusione di macrofagi
 - *malattie autoimmuni*
 - in queste, auto-antigeni evocano una reazione immunitaria auto-perpetuantesi che è causa di varie gravi malattie infiammatorie croniche quali, ad esempio l'artrite reumatoide

15.1.5. FLOGOSI ACUTA VERSUS CRONICA

-  Non si hanno limiti netti tra le due condizioni
- si dice arbitrariamente che quando una infiammazione dura più di 4 o 6 settimane è cronica
 - la distinzione tra una flogosi acuta ed una cronica deve essere fatta anche tenendo conto degli aspetti morfologici della lesione

15.1.6. ULCERA



Un esempio di infiammazione cronica associata al permanere di acuzie è l'ulcera peptica (duodenale o gastrica)

Una ulcera è una escavazione locale della superficie di un organo o di un tessuto risultante dalla eliminazione di tessuto necrotico

La possiamo immaginare come una "scucchiata su un budino"

Le ulcere peptiche possono durare per anni:

- la loro base è in genere coperta da un materiale essudatizio, composto di fibrina e invaso da neutrofili
- al disotto di questo strato si trovano grandi quantità di linfociti e macrofagi, e qualche plasmacellula
- ancora più in profondità si apprezza una densa fibrosi, che è il segno della cronicità dell'ulcera

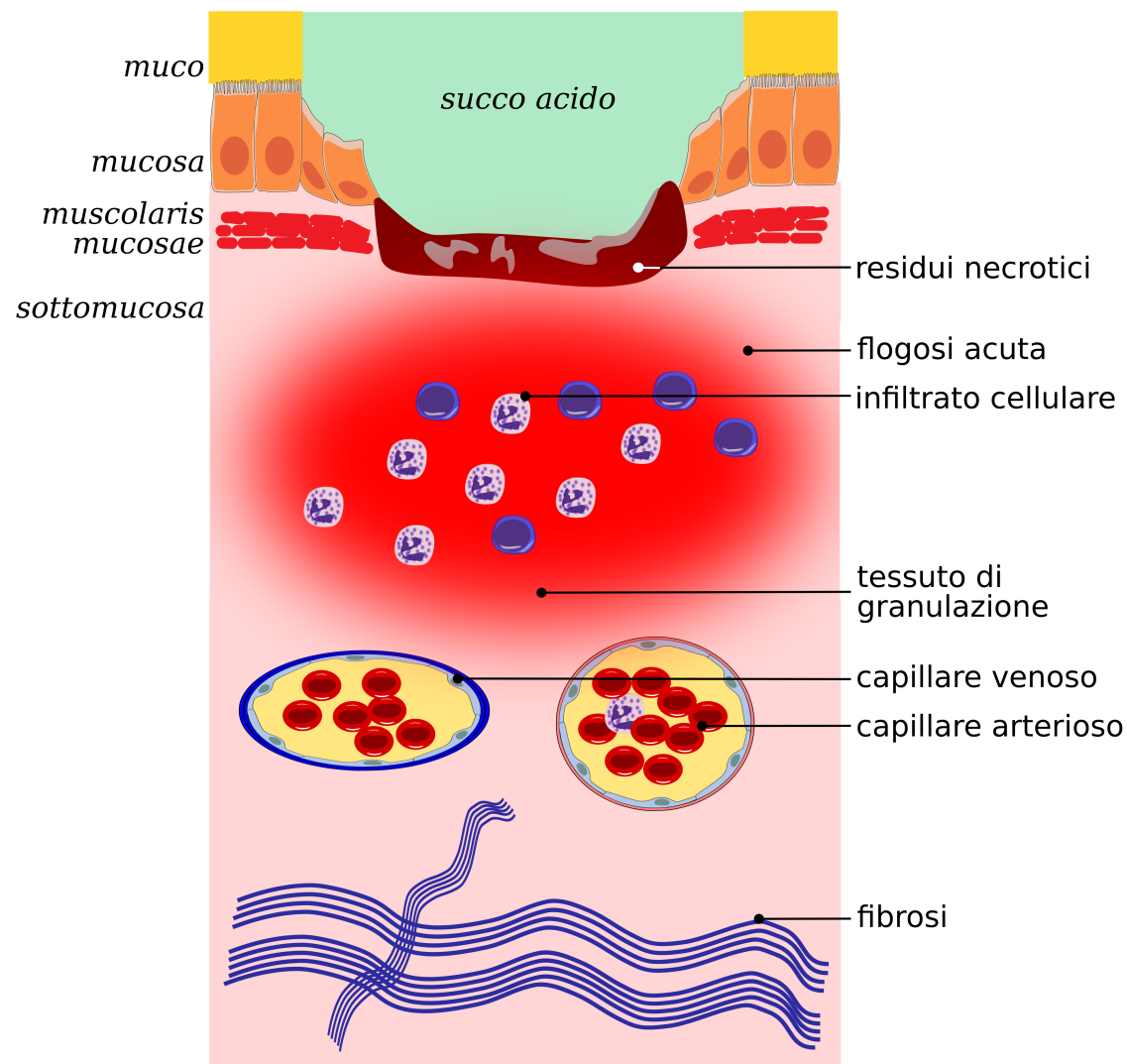


Figura 15.2. Ulcera: schema. Da Cotran (1999) modificato e ridisegnato

15.1.7. PATOGENESI DELL'ULCERA PEPTICA

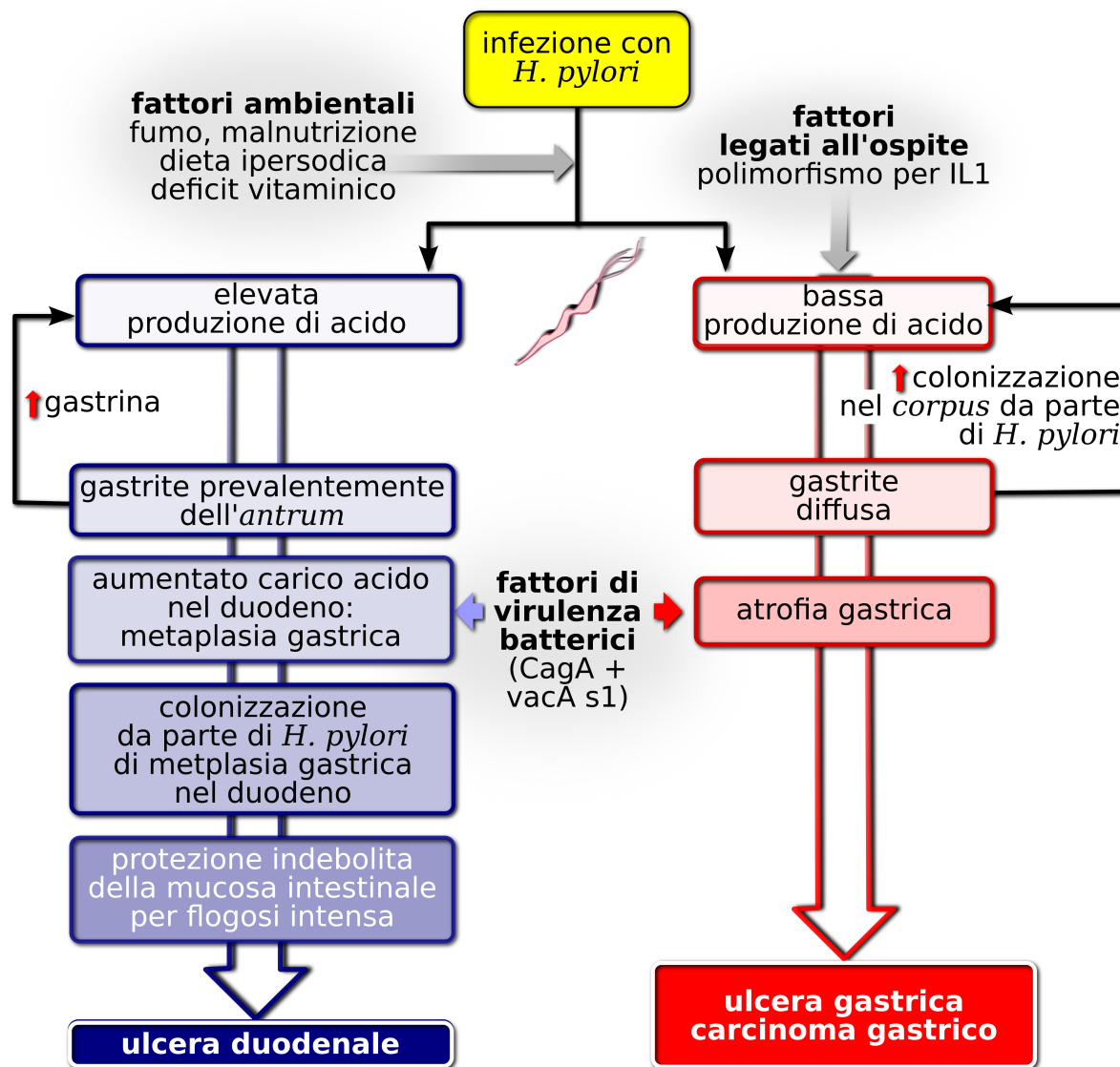





Figura 15.3. Patogenesi dell'ulcera peptica. Da Chan (2000), modificato.

- L'ulcera peptica è una lesione dello stomaco o del duodeno provocata dalla digestione della parete da parte dei succhi gastrici
- L'ulcera peptica è una malattia multifattoriale in cui un ruolo prevalente viene esercitato da una infezione con *Helicobacter pylori*
- L'*Helicobacter pylori* è un commensale comune nello stomaco e solo in casi particolari (cofattori) colonizza in modo massiccio la mucosa dando luogo ad un vero focus infettivo
- L'ulcera peptica è una lesione cronica in cui convivono riparazione e flogosi senza che ci sia normalmente guarigione
- L'ulcera peptica può evolvere benignamente con cicatrizzazione, può diventare perforante con evento clinico di emergenza
- Può sanguinare in modo non massiccio ma protratto nel tempo e dare anemia, oppure sanguinare in modo massivo per corrosione di un vaso importante dando luogo ad una emergenza medica
- Alcune ulcere possono inoltre essere considerate lesioni precancerose

15.2. Le cellule dell'infiammazione cronica

-  La flogosi cronica è caratterizzata dalla presenza di cellule “mononucleate”:
- *macrofagi*
 - *linfociti*
 - *plasmacellule*
 - *fibroblasti*
-  Quadri riparativi accompagnano spesso la flogosi cronica, e quindi fibroblasti e collagene sono continuamente frammisti con le cellule della flogosi cronica
- Spesso la riparazione comporta anche la presenza di neo-angiogenesi

15.2.1. MACROFAGI NEI FOCOLAI DI FLOGOSI CRONICA

-  I macrofagi nei focolai di flogosi cronica derivano dai monociti circolanti e fuoriescono dai vasi sotto l'influenza di fattori chemiotattici
- La presenza di fattori derivati dai linfociti, è un importante meccanismo grazie al quale i macrofagi continuano ad affluire ed accumularsi nei focolai dell'infiammazione cronica
- Una volta nei tessuti, i macrofagi hanno la capacità di sopravvivere per tempi lunghissimi
- I macrofagi hanno scarsa capacità di dividersi
- I macrofagi tendono a fondersi tra loro (sincizi) e la loro fusione può portare alla formazione di cellule multinucleate, dette giganti

15.2.2. EOSINOFILI



Gli eosinofili, che si vedono in alcuni casi di flogosi cronica, sono elementi caratteristici della risposta infiammatoria causata da parassiti multicellulari

15.2.3. LINFOCITI

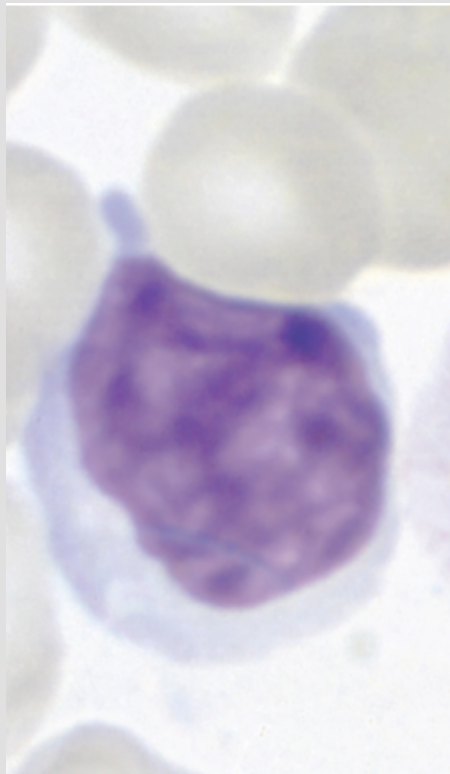




Figura 15.4. Linfocita nel sangue periferico. Colorazione Giemsa. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

- I linfociti presenti nell'infiammazione cronica sono coinvolti in risposte immunitarie umorali e soprattutto cellulo-mediate
- Molti stimoli capaci di suscitare una flogosi cronica, come i micobatteri, sono anche antigeni e quindi in grado di evocare una risposta immune
- Si osservano linfociti anche in focolai di flogosi cronica senza apparente coinvolgimento immunitario, come nel caso di flogosi da corpi estranei
- In tutte le flogosi con danno tissutale vengono liberati antigeni cellulari che provvedono così ad una componente (auto?)immune che sarà presente in ogni caso

15.3. Granulomi

 I granulomi sono neoformazioni di tessuto costituiti essenzialmente da cellule infiammatorie e da loro derivati e da tentativi di riparazione rappresentati da fibroblasti e fibre collagene ed altri componenti della matrice interstiziale

Generalmente sono associati alla persistenza *in loco* della *noxa* patogena per un periodo di tempo prolungato.

 La persistenza dei microrganismi fornisce una sorgente di stimolazione antigenica cronica

Questo fenomeno può portare all'accumulo localizzato di macrofagi attivati, con la formazione di un granuloma

Il granuloma è una struttura che tende a circoscrivere i microrganismi impedendone la disseminazione

La caratteristica istologica saliente di molte infezioni micobatteriche e fungine è proprio la presenza di granulomi

Questo tipo di infiammazione si accompagna spesso a necrosi tissutale e fibrosi anche imponente, con conseguente menomazione morfo-funzionale

15.3.1. PATOGENESI DEL DANNO TISSUTALE



Nel corso delle infezioni da parte di alcuni batteri intra-cellulari, la risposta immune dell'ospite è quindi la principale causa del danno tissutale e della malattia

I micobatteri, ad es.:

- non producono alcuna tossina nota, né enzimi che danneggino direttamente i tessuti infettati
- la prima esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* induce un'inflammatione cellulare locale, ed i batteri iniziano a proliferare nei fagociti, all'interno dei quali possono morire o rimanere in uno stato di quiescenza
- nel frattempo, l'individuo sviluppa una risposta immune adattativa specifica, anche a causa dell'attività adiuvante di derivati batterici
- dopo l'instaurazione di uno stato di immunità, possono verificarsi gravi reazioni granulomatose nei siti di persistenza dei micobatteri, o a seguito di successive esposizioni ad essi

L'immunità protettiva e la reazione di ipersensibilità responsabile del danno dei tessuti autologhi sono quindi due facce della stessa medaglia

Definizione

Gli adiuvanti sono sostanze che modificano la presentazione di un antigene rendendolo più immunogeno: ad es. allume, etc.

15.3.2. PATOGENESI DEI GRANULOMI

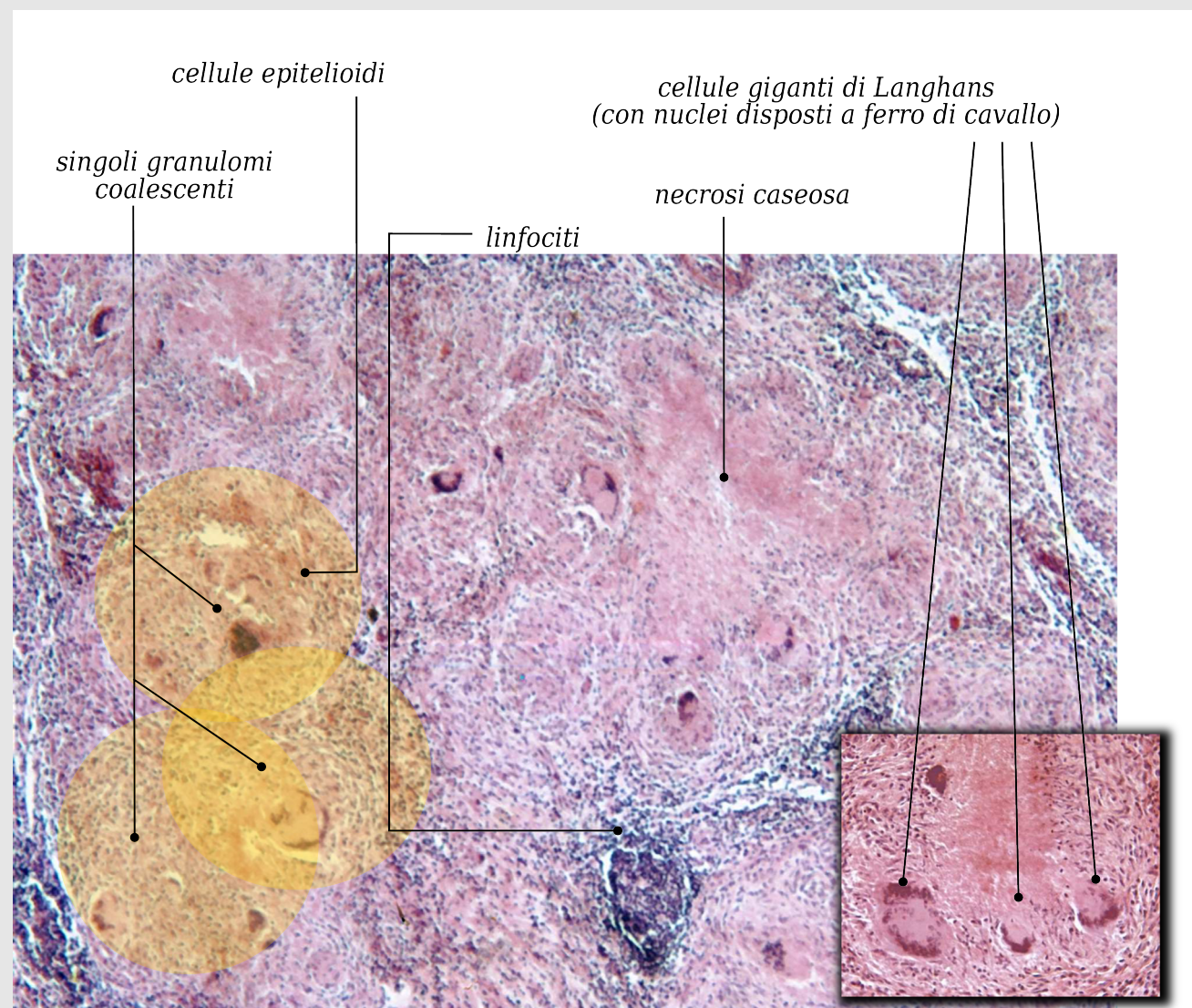
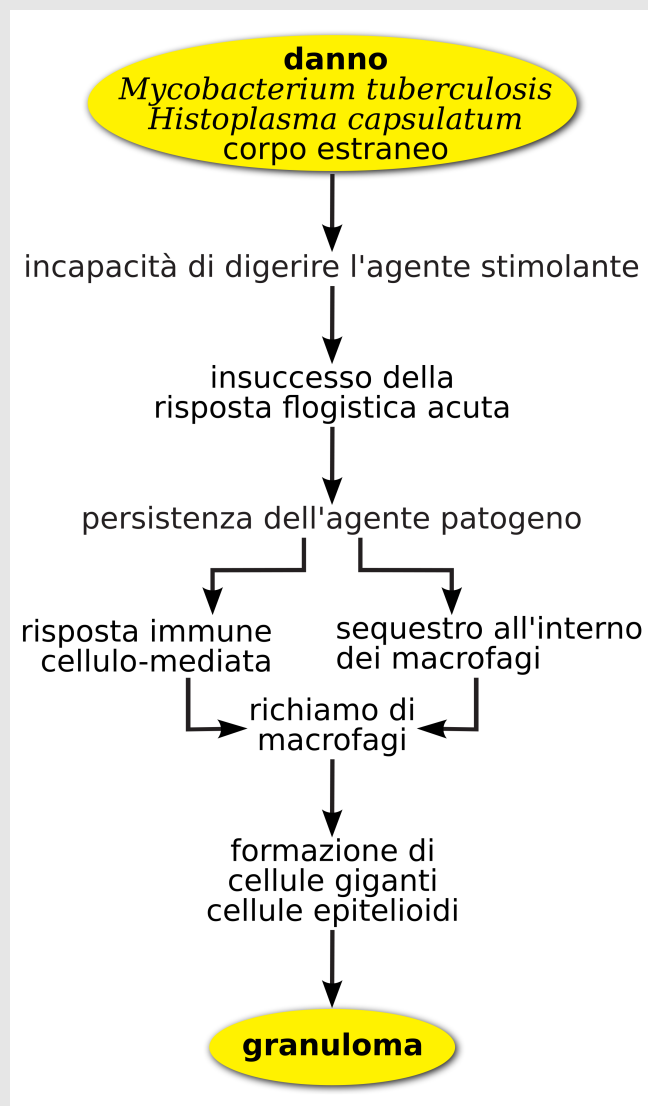


Figura 15.5. Schema generale della formazione di un granuloma tubercolare

Figura 15.6. Tuberculosis linfonodale. Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

15.3.3. TUBERCOLOSI (TBC)

Nel 2009

● **Una minaccia globale:**

- 2,000 milioni infetti - 13.7 milioni di ammalati
- 9.4 milioni di nuovi casi
- 1.7 milioni di morti

● **AIDS e TBC, una liaison pericolosa**

- >1.37 milioni di co-infettati
- >0.38 milioni di morti aggiuntive

● **Misure di controllo**

- **chemioterapia:**
 - funziona, ma con problemi
 - sta aumentando l'incidenza di MDR (*multi drug resistance*) > 0.5 milioni di infetti con TBC MDR. (l'aumento dei costi della terapia di una infezione MDR è di 100 volte)
- **vaccinazione**
 - sono in via di valutazione nuovi approcci

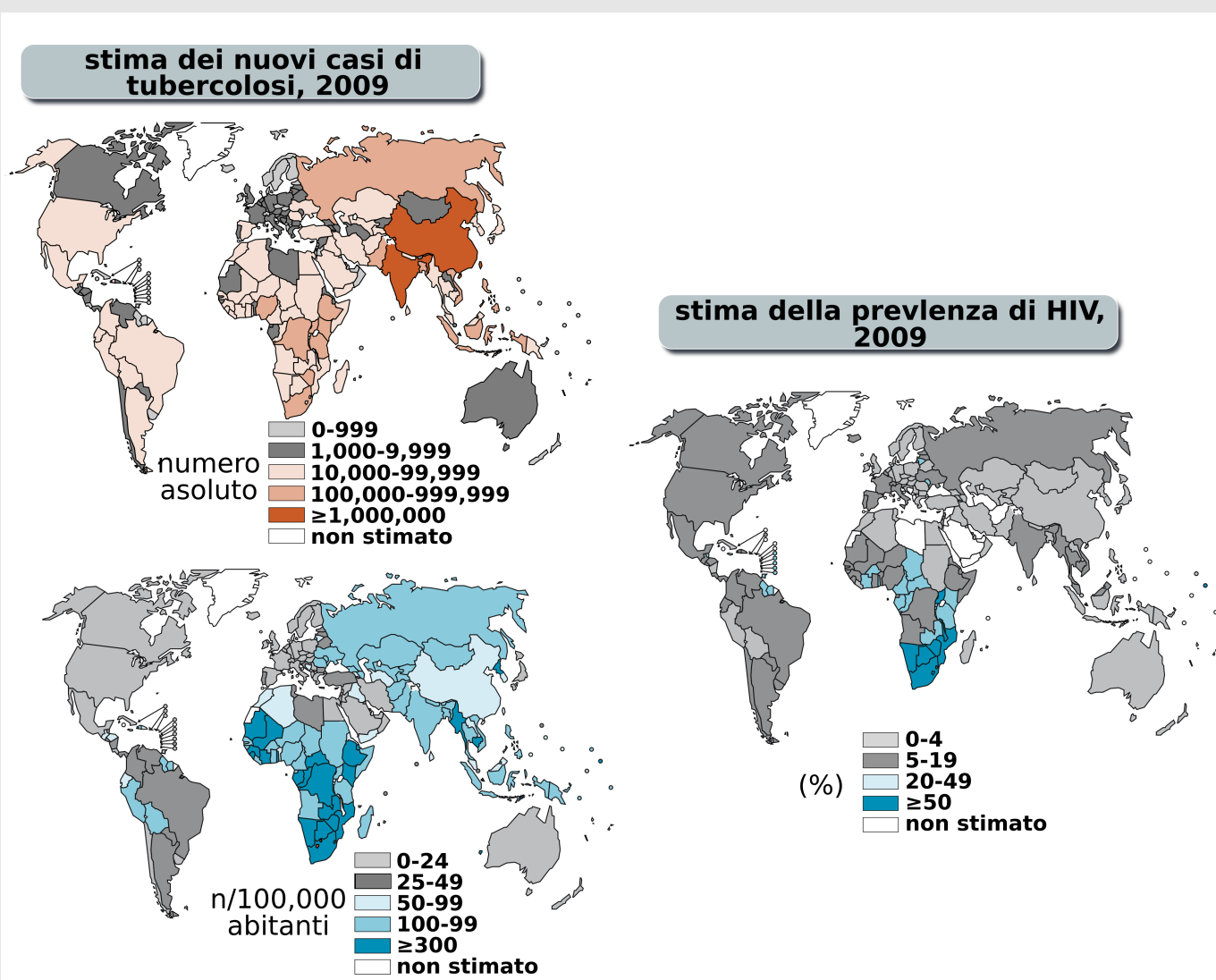


Figura 15.7. Variazione dell'incidenza della tubercolosi in Africa in rapporto con l'infezione concomitante con HIV. Dati da WHO (2010)

Storia naturale della tubercolosi

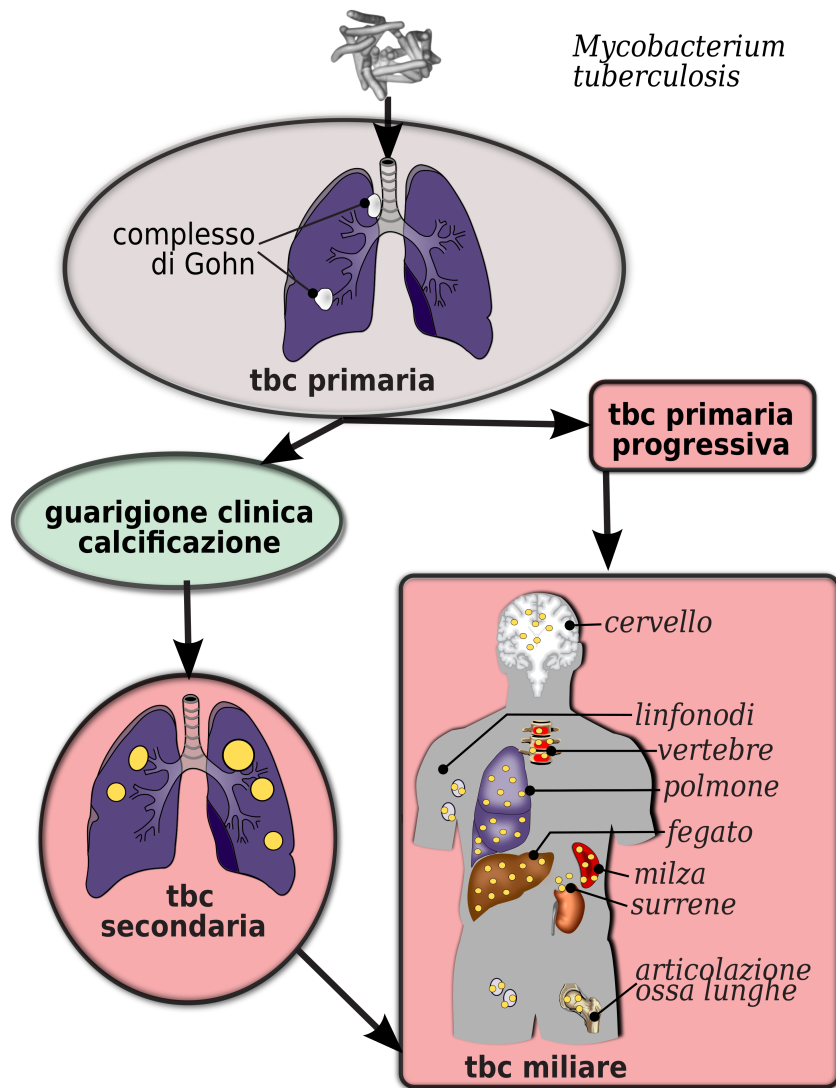
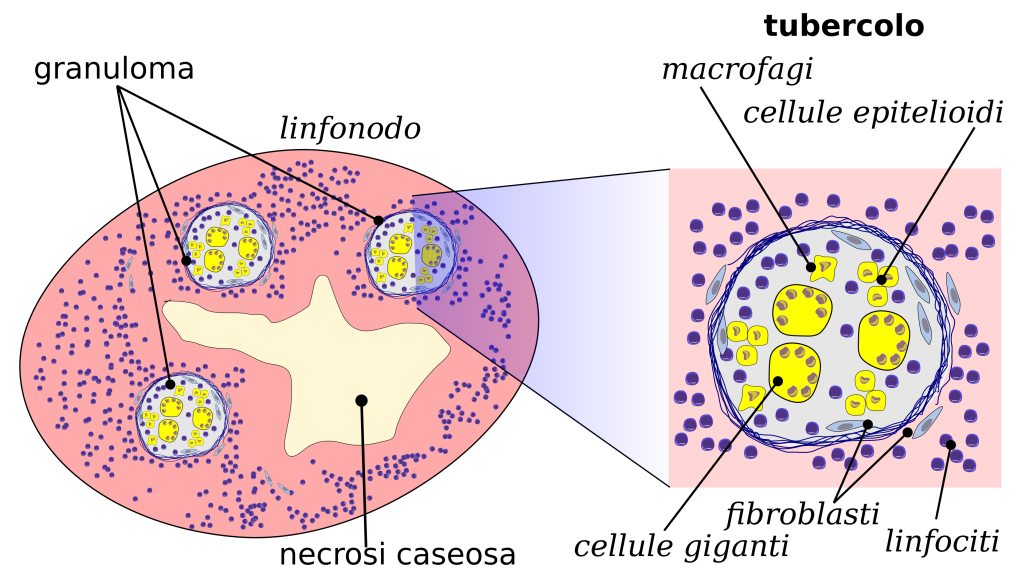


Figura 15.8. Schema generale dell'infezione tubercolare. *Tbc: tubercolosi*

Il complesso di Gohn è ciò che resta di una tubercolosi risolta clinicamente:

- fibrosi nel sito della lesione parenchimale polmonare
- eventuale linfangio-sclerosi
- fibrosi dei linfonodi loco-regionali con eventuale calcificazione

Figura 15.9. Schema generale dell'infezione tubercolare in un linfonodo



15.3.4. LEBBRA

L'infezione con il *Mycobacterium leprae* mostra forme cliniche diverse e forme intermedie

Lo sviluppo di una forma o dell'altra dipende non da varianti genetiche del microrganismo ma da varianti genetiche dell'ospite che portano ad una diversa risposta con patogenesi del danno e quadri clinici molto diversi tra loro

Tabella 15.1: Quadri clinici delle due forme di lebbra tipiche. Esistono anche forme intermedie

Lebbra tubercoloide

Microrganismi presenti a livello da basso a non dimostrabile

Bassa infettività

Granulomi, infiammazione locale

Danno ai nervi periferici

Livelli di immunoglobuline seriche normali

Capacità di risposta normale delle cellule T

Risposta specifica agli antigeni del *M. leprae*

Lebbra lepromatosa (classica)

⇔ Microrganismi mostrano una crescita florida nei macrofagi

⇔ Alta infettività

⇔ Infezione disseminata

⇔ Danni diffusi a ossa, cartilagine, e nervi con distruzione tissutale

⇔ Iper-gammaglobulinemia. Le IgG non possono comunque aggredire il *Mycobacterium*

⇔ Capacità di risposta delle cellule T bassa o assente

⇔ Nessuna risposta specifica agli antigeni del *M. leprae*

Lebbra: meccanismo immunitario

Tabella 15.2: Distribuzione delle citochine nelle lesioni lepromatose. IL: interleuchina; IFN: interferone

Citochine T _H 1	Forma tubercoloide	Forma lepromatosa	Citochine T _H 2	Forma tubercoloide	Forma lepromatosa
IL-2	■ ■ ■ ■ ■	-	IL-4	■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■
IFN- γ	■ ■	-	IL-5	-	■ ■ ■ ■ ■
Linfotossina	■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■	IL-10	-	■ ■ ■ ■ ■

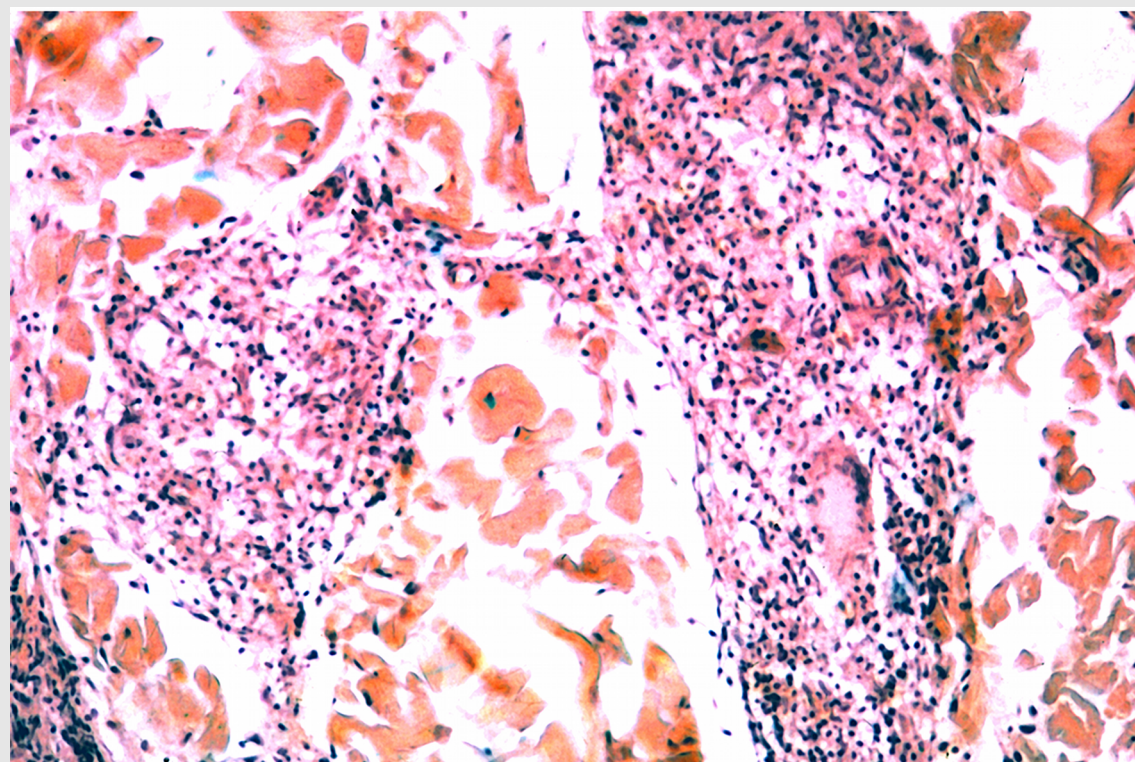
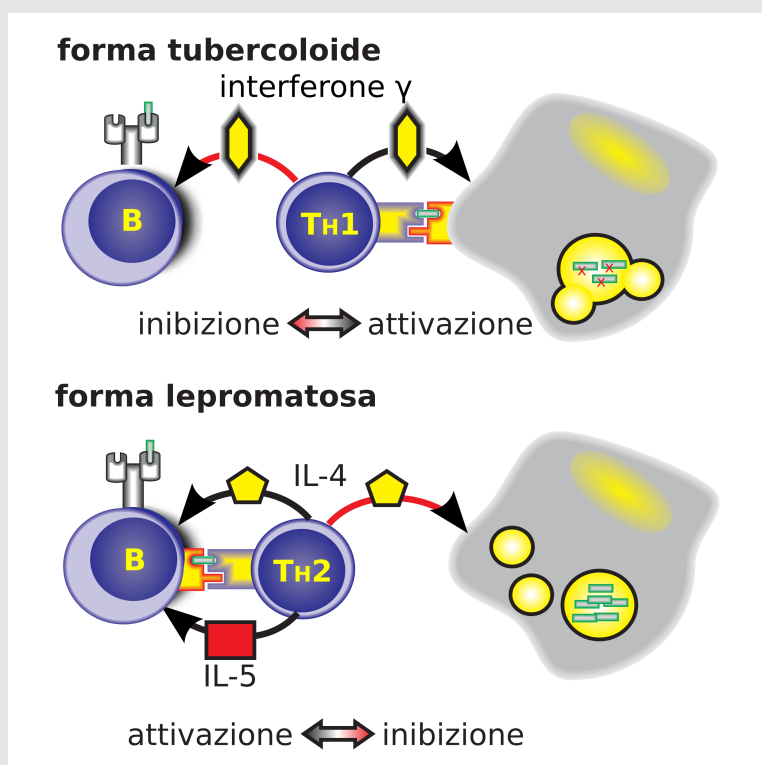






Figura 15.10. Meccanismo immunitario per le due forme di lebbra

Figura 15.11. Granulomi tipici della lebbra tubercoloide. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Risposte a cellule T e risposte dei macrofagi al *Mycobacterium leprae*

-  L'infezione con *M. leprae*, può portare a forme di malattia molto diverse
- lebbra tubercoloide
 - lebbra lepromatosa
 - forme intermedie
-  Nella lebbra tubercoloide la crescita del microrganismo viene ben controllata dalle cellule T_H1-simili che attivano i macrofagi infetti
- La lesione tubercoloide contiene granulomi ed è infiammata, ma la lesione è locale e causa solo effetti locali, come il danno ai nervi periferici
-  Nella lebbra lepromatosa, l'infezione è ampiamente disseminata, e i bacilli crescono senza controllo nei macrofagi
- Negli stadi terminali della malattia sono presenti gravi danni ai tessuti connettivi ed ai nervi periferici

Citochine nella lebbra

-  Il quadro delle citochine nelle due forme di malattia è molto diverso
- le citochine T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-10) dominano nella forma lepromatosa
 - le citochine T_H1 (IL-2, IFN- γ e linfotossina) dominano nella forma tubercoloide
 - le cellule T_H1-simili dominano nella forma tubercoloide, e cellule T_H2-simili nella lebbra lepromatosa
 - l'interferone- γ attiva i macrofagi, aumentando l'uccisione dei batteri di *M. leprae*
 - IL-4 è in grado di inibire l'attivazione dei macrofagi
 - alti livelli di IL-4 spiegherebbero anche l'iper-gammaglobulinemia che si osserva nella lebbra lepromatosa

15.4. Malattie degenerative dell'età avanzata legate alla flogosi cronica

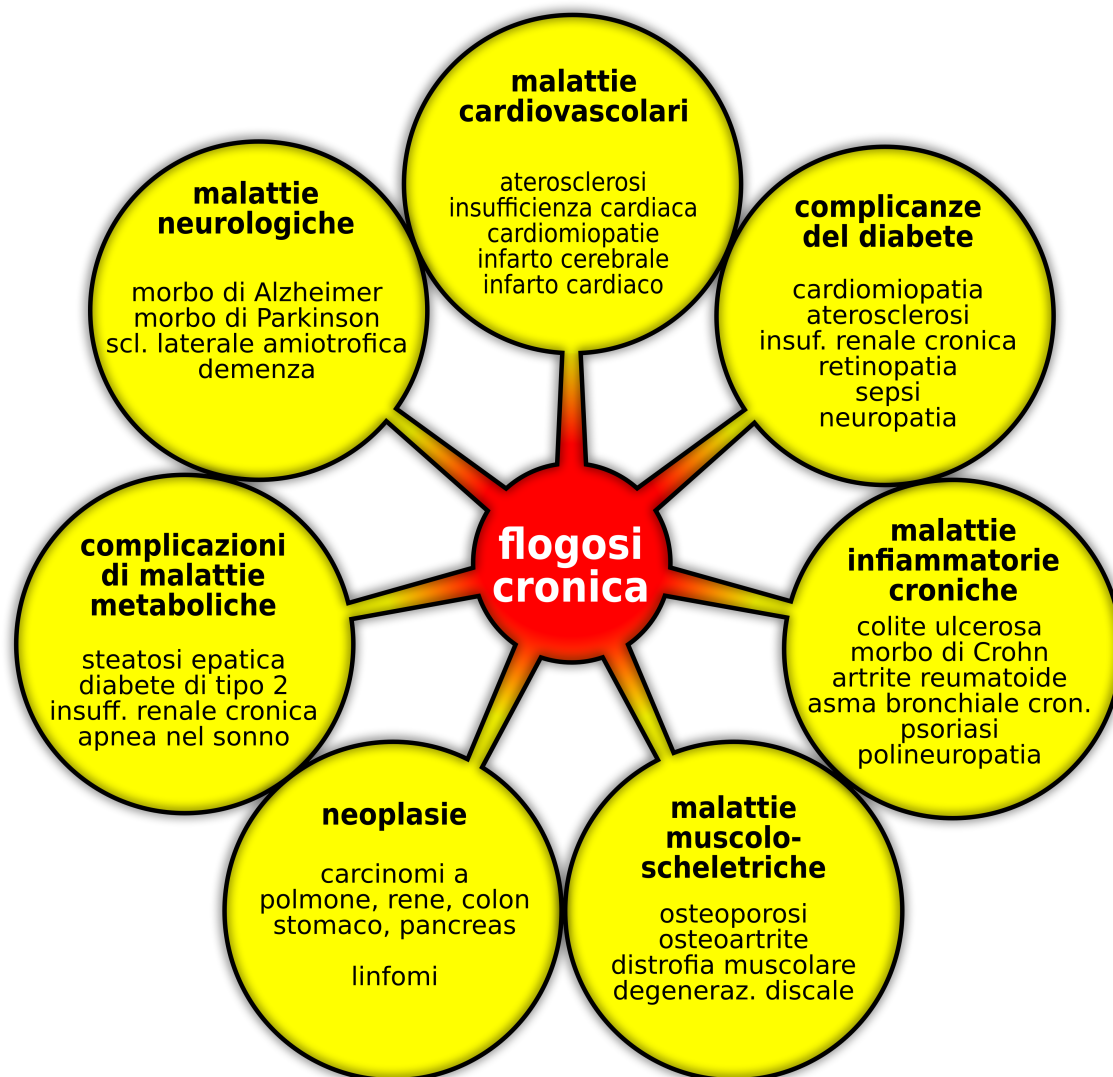


Figura 15.12. Principali patologie dell'età media ed avanzata legate alla flogosi cronica

Da www.flameez.com, modificato e ridisegnato

La flogosi cronica è implicata nello sviluppo di numerose patologie croniche e progressive dell'età matura o avanzata

15.5. Alterazioni delle funzioni dei leucociti



I leucociti costituiscono uno dei principali fattori di difesa dell'organismo, sia nell'immunità naturale, sia nell'immunità acquisita

La presenza di alterazioni, sia congenite che acquisite, della funzione leucocitaria ha per conseguenza una maggiore vulnerabilità nei confronti delle infezioni

Sono stati descritti difetti praticamente a carico di ognuna delle funzioni leucocitarie, dalla aderenza all'endotelio vascolare all'attività microbica

Queste alterazioni sono a volte dovute ad alterazioni genetiche e sono al momento tra i candidati per una terapia genica essendo a carico di cellule mobili, quindi rimovibili, trattabili *in vitro*, e reintroducibili *in vivo* (strategia terapeutica *ex vivo*)

15.5.1. CLASSIFICAZIONE



Le alterazioni della funzione leucocitaria generalmente si dividono in:

- difetti della chemiotassi
 - difetti della fagocitosi
 - difetti dell'attività microbica
 - difetti misti
-

15.6. Principali fonti utilizzate

Chan, F.K.L., Leung, W.K. (2000) Peptic-ulcer disease. *The Lancet* 360, 933-941

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993). *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

World Health Organization (2010) *Global tuberculosis control: WHO report 2010*. WHO press, Geneve

Siti web

flameez.com

visitato il 27-10-2009

accessibile il 24/06/2011