7. Flogosi acuta

II edizione

 (vale per tutto il capitolo)

7. Flogosi acuta..... 217
7.1. Generalia flogistica..... 219
7.1.1. Fenomeni propri della risposta flogistica (sintesi)..... 221
7.2. Generalia sulla flogosi acuta..... 222
7.2.1. La risposta flogistica acuta è stereotipata..... 223
7.2.2. Essudato..... 223
7.3. Classificazione delle flogosi acute in base all'essudato..... 224
7.3.1. Flogosi eritematosa..... 225
7.3.2. Flogosi sierosa..... 225
7.3.3. Flogosi fibrinosa..... 225
7.3.4. Flogosi necrotico-emorragica..... 226
7.3.5. Flogosi catarrale..... 226
7.3.6. Flogosi purulenta..... 227
7.4. Alterazioni del calibro dei vasi e del flusso sanguigno..... 228
7.4.1. Iperemia..... 228
7.4.2. Alterazioni vascolari seguenti all'iperemia..... 229
7.5. Alterazioni della permeabilità vascolare, essudazione..... 230
7.5.1. Microcircolo..... 231
7.5.2. Scambio di fluidi a livello capillare..... 231
7.5.3. Trasudato..... 232
7.5.4. Essudato..... 232
7.5.5. Aspetti dell'aumento della permeabilità vascolare..... 233
7.6. Fenomeni cellulari nella flogosi acuta..... 234
7.6.1. La formula leucocitaria..... 234
7.6.2. Granulociti..... 235
7.6.3. I leucociti polimorfonucleati neutrofili..... 236
7.6.4. Granulociti eosinofili..... 237
7.6.5. Granulociti basofili o cellule granulose basofile..... 238
7.6.6. Flusso delle informazioni negli stadi precoci che seguono un trauma lieve con infezione..... 239
7.6.7. Sequenza degli eventi leucocitari..... 240
7.6.8. Marginazione e contatto..... 241
7.6.9. Aderenza e rotolamento (rolling)..... 242
7.6.10. Migrazione..... 243
7.6.11. Attivazione dei leucociti..... 244
7.6.12. Chemiotassi..... 245
7.6.13. Sequenze nel processo della chemiotassi..... 246
7.6.14. Flogosi: innesco-spegnimento..... 247
7.7. Metastasi flogosi e citochine..... 249
7.7.1. Flogosi e metastasi..... 250
7.7.2. Metastasi e chemiochine..... 251
7.8. Principali fonti utilizzate..... 252



7.1. Generalia flogistica

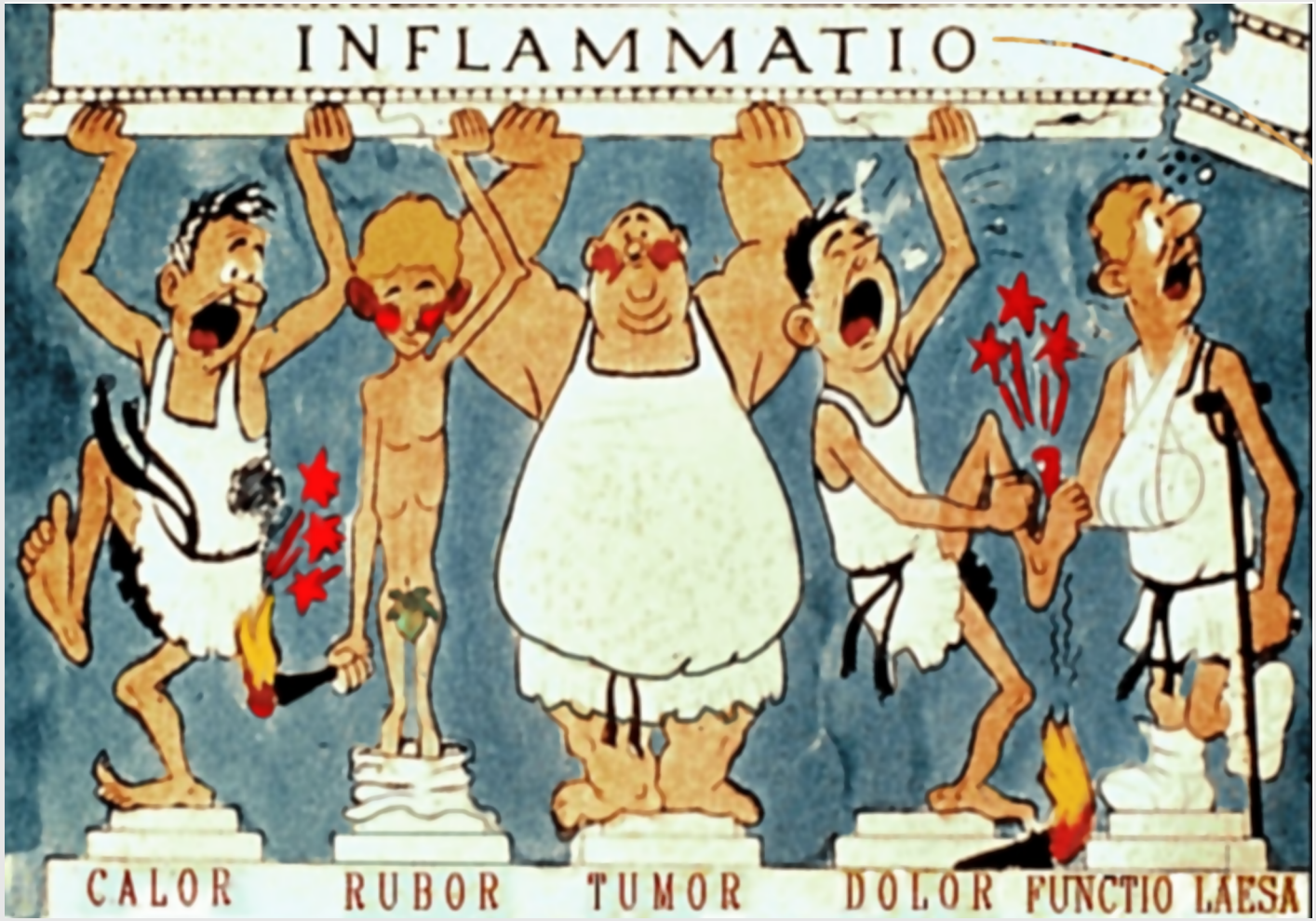


Figura 7.1. I cinque segni cardinali della flogosi. Da: mef.hr/Patologija, modificata.

Calor *(calore);* rubor *(arrossamento);* tumor *(gonfiore);* dolor *(dolore);* functio laesa *(danno funzionale)*

Definizione

L'infiammazione o flogosi costituisce la reazione di un organismo complesso ad ogni forma di azione lesiva: elimina, diluisce o contiene l'invasione degli agenti nocivi e prepara la via alla riparazione dei danni tissutali eventualmente avvenuti

I termini di **flogosi** e **infiammazione** ed i loro derivati (flogistico e infiammatorio, etc.) sono completamente intercambiabili

Il coinvolgimento flogistico di un organo o di un tessuto viene definito dal suffisso **ite**:

- es.: rinite, laringite, pancreatite, dermatite, etc.

- *Attenzione non confondere infiammazione con infezione (invasione di microrganismi patogeni) anche se spesso una infiammazione è dovuta ad una infezione*

All'infiammazione spesso segue la riparazione:

- la riparazione può coesistere con l'infiammazione
- il processo flogistico-riparativo contiene e neutralizza gli effetti della lesione e tende a ricostruire la continuità morfologica dei tessuti, anche se a scapito del ripristino della funzione specializzata del tessuto od organo coinvolto

Il processo flogistico-riparativo può essere talvolta dannoso. Es.:

- una risposta flogistica eccessiva (ipersensibilità) ad una puntura d'ape può causare la morte
- la cicatrizzazione che talvolta segue ad una flogosi batterica del pericardio, provoca un permanente ostacolo alla funzione del cuore (pericardite costrittiva)

L'infiammazione si divide principalmente su una base temporale in:

- infiammazione acuta
- infiammazione cronica

7.1.1. Fenomeni propri della risposta flogistica (sintesi)

La strategia seguita dall'evoluzione per consentire la pronta disponibilità dei meccanismi di difesa, punta sulle seguenti caratteristiche incentrate sulla flogosi:

- difese locali sono sempre presenti in ogni tessuto in piccola quantità di per sé spesso non sufficienti, ma capaci di “dare l'allarme” e di innescare la flogosi
- la flogosi ha il compito di far giungere nel sito della lesione tutto ciò che serve per la difesa e concentrarlo ed attivarlo solo lì: es.: fagociti, anticorpi, etc.
- i meccanismi di difesa sono concentrati nel sangue, spesso inattivati, per maggiore sicurezza in quanto la loro entrata in funzione provoca danno: attraverso la circolazione in poche decine di secondi possono giungere ovunque
- la flogosi aumenta il flusso locale di sangue, facendo giungere *in loco* i fattori difensivi
- la flogosi aumenta la permeabilità locale dei vasi facendo uscire *in loco* i fattori difensivi ematici
- la flogosi attiva *in loco* i sistemi che viaggiano nel sangue inattivi. Es.: fagociti
- la flogosi aumenta la quantità di liquidi che passano nell'interstizio; questi dilavano l'interstizio e trascinano tutto ciò che vi è contenuto attraverso i linfatici sino ai linfonodi dove può partire una risposta immunitaria sistemica con produzione di cellule ed anticorpi specifici, molto efficaci nell'eliminazione della sostanza/virus/batterio verso cui hanno reagito
- qualora il processo flogistico non si risolva rapidamente la flogosi attiva i sistemi di riparazione e diventa cronica
- la flogosi si spegne solo con l'eliminazione della *noxa* flogistica

7.2. Generalia *sulla flogosi acuta*

Definizione di flogosi acuta

La flogosi acuta rappresenta la risposta precoce, o immediata, ad un agente lesivo: ha di solito breve durata, nei limiti di ore o giorni

Componenti della flogosi acuta



La flogosi acuta ha tre componenti fondamentali

- alterazioni nel calibro dei vasi, con aumento del flusso circolatorio
- alterazioni strutturali della parete dei piccoli vasi con fuoriuscita delle proteine plasmatiche e dei leucociti dal torrente circolatorio
- l'accumulo di leucociti nel focolaio della lesione

Manifestazioni locali e manifestazioni sistemiche della flogosi acuta



Una flogosi acuta può:

- restare localizzata nella zona dove si sia avuta l'applicazione della *noxa* ed evocare soltanto segni locali
- suscitare manifestazioni sistemiche coinvolgendo la reazione di linee di difesa secondarie, quali quelle rappresentate dal tessuto linfatico o la febbre

7.2.1. La risposta flogistica acuta è stereotipata

Gli eventi che si manifestano nel processo infiammatorio acuto sono in massima parte mediati da micro e macro-molecole: i **mediatori chimici della flogosi**

Nonostante che gli agenti lesivi siano diversi (infezioni, lesioni da calore, da freddo o da energia radiante, lesioni da stimoli elettrici, chimici, o meccanici), e che diversi siano i tessuti coinvolti nel processo flogistico, i mediatori chimici che vengono rilasciati sono fondamentalmente sempre gli stessi

La risposta flogistica acuta dovuta alle cause più varie è quindi **stereotipata**

Quando non si ha una risoluzione rapida dello stato flogistico acuto e si raggiunge una forma di equilibrio tra azione ledente e processo riparativo-reattivo si parla di infiammazione cronica

Per quanto sopraddetto ci possono essere aspetti di flogosi acuta protratta in una flogosi cronica

L'infiammazione cronica non è stereotipata ma assume aspetti specifici dipendentemente dall'agente offendente e dall'interazione di questo con le difese dell'organismo

7.2.2. Essudato

Il liquido ricco in proteine e in leucociti che si raccoglie nello spazio extra-vascolare a causa di una reazione infiammatoria costituisce l'**essudato**

Per la formazione dell'essudato sono necessarie variazioni nella capacità di filtro della barriera capillare

Ne consegue che:

- l'essudato si diversifica dal **trasudato** (normale filtrato capillare periferico) per la quantità di macromolecole e cellule di derivazione ematica presenti
- la composizione in sali ed elettroliti tende ad essere uguale a quella del plasma sia nel trasudato che nell'essudato

7.3. Classificazione delle flogosi acute in base all'essudato

- *eritematosa*
- *sierosa*
- *fibrinosa*
- *catarrale*
- *purulenta*
- *necrotico-emorragica*

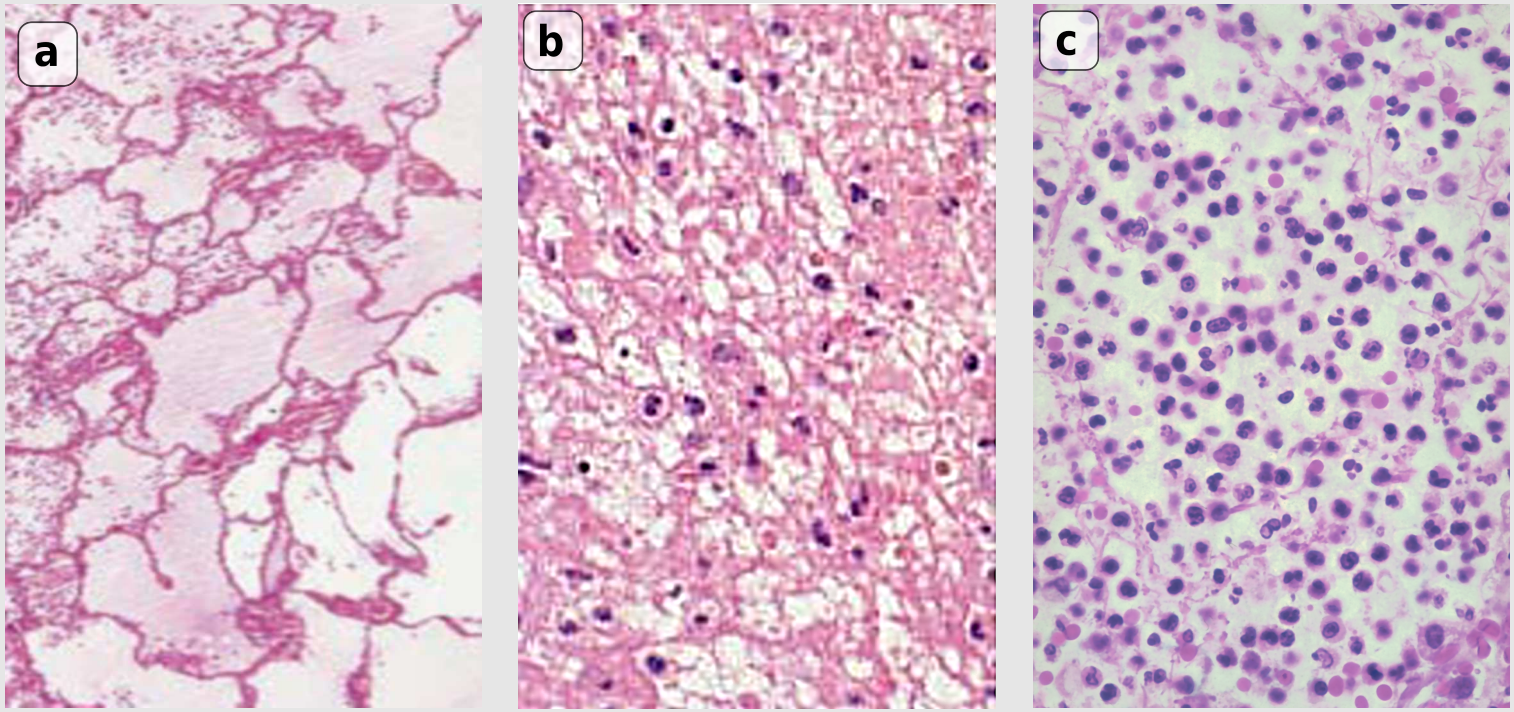


Figura 7.2. Polmone. a) essudato sieroso, b) essudato fibrinoso, c) essudato purulento. Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Possiamo considerare la sequenza eritematosa, sierosa, fibrinosa, necrotico-emorragica come ordinata secondo un gradiente di intensità della lesione dove:

- eritematosa = solo iperemia
- sierosa = alterazione della permeabilità modesta
- fibrinosa = alterazione della permeabilità grave, esce anche il fibrinogeno (500 kDa)
- necrotico-emorragica = danno diretto grave agli endoteli, escono anche gli eritrociti

7.3.1. Flogosi eritematosa

È la forma più leggera di flogosi acuta: non si ha edema, ma solo iperemia

Pur essendo caratterizzata da una lesione elementare molto lieve, qualora la superficie epiteliale interessata sia molto ampia (es.: ustioni solari estese) si possono avere effetti generali come la febbre

7.3.2. Flogosi sierosa

Quando la forza ledente è maggiore oltre all'iperemia compare una alterazione della permeabilità

L'alterazione della permeabilità di grado modesto comporta la fuoriuscita delle proteine più piccole: albumina (68 kDa) e IgG (150 kDa); non esce il fibrinogeno (500 kDa)

7.3.3. Flogosi fibrinosa

Quando l'alterazione della permeabilità è massimale escono anche le proteine più grandi tra cui il fibrinogeno

L'uscita del fibrinogeno genera la produzione di fibrina nell'interstizio: questo è uno stimolo fortissimo alla riparazione. Arrivano i fibroblasti ed iniziano a deporre fibre collagene

Questo tipo di essudato è molto utile per riparare danni gravi, ma è anche pericoloso:

- es.: si pensi alla deposizione di fibre collagene tra i due foglietti di pericardio in seguito ad infiammazione fibrinosa dello stesso, con formazione a lungo andare di una cotenna fibrosa inestensibile che impedirà la dilatazione del cuore con conseguenze emodinamiche disastrose: pericardite costrittiva

7.3.4. Flogosi necrotico-emorragica



Quando l'alterazione della permeabilità è totale, a seguito della rottura dell'endotelio per necrosi dello stesso l'essudato conterrà sangue intero: emorragia

- l'emorragia porta alla formazione del coagulo che serve per bloccare la fuoriuscita di sangue
- dal coagulo poi partirà la riparazione

7.3.5. Flogosi catarrale



È caratteristica delle mucose

- l'essudato non è verso l'interstizio ma verso l'esterno
- si ha una abbondante produzione di muco detto catarro nel lume (tratto digerente, tratto respiratorio, altri dotti e vie con epitelio muciparo)
- il muco forma una formidabile barriere protettiva contro la colonizzazione della mucosa sottostante e viene continuamente rimosso dal movimento ciliare; questo processo allontana i patogeni in esso intrappolati
- un aumento di muco comporta una migliore difesa, ma, oltre ad avere un costo energetico, può ostruire parzialmente o totalmente li lume
- alcuni batteri possono colonizzare anche il muco dando origine ad **infiammazioni muco-purulente**

7.3.6. Flogosi purulenta

Alcuni agenti flogogeni (piogeni) sono in grado di innescare un accumulo di granulociti neutrofili nella sede della lesione

- gli agenti piogeni sono generalmente batteri: i batteri piogeni
- i granulociti neutrofili accumulati nell'interstizio hanno una vita breve e vanno in apoptosi e necrosi
- i granulociti necrotici rilasciano *in loco* enzimi litici che distruggono l'agente, ma anche il tessuto circostante
- si crea una zona di necrosi colliquativa riempita di essudato chiamato pus
- il pus è formato da granulociti neutrofili vivi e morti, residui del tessuto, ed eventualmente da residui dell'agente piogeno
- i granulociti necrotici liberano fattori di richiamo ed attivazione di altri neutrofili, creando un circolo vizioso che si interrompe solamente con l'allontanamento del pus. "*ubi pus ibi evacua*"
- alla periferia della zona necrotica si viene a creare una zona di basso livello infiammatorio di lunga durata: quanto necessario per il richiamo e l'attivazione dei fibroblasti
- l'azione concertata di granulociti e fibroblasti porta alla formazione dell'ascesso
- la capsula fibrosa dell'ascesso si apre su una cavità neo formata ripiena di pus con una membrana chiamata piogena, perché è da li che gemono i nuovi neutrofili richiamati

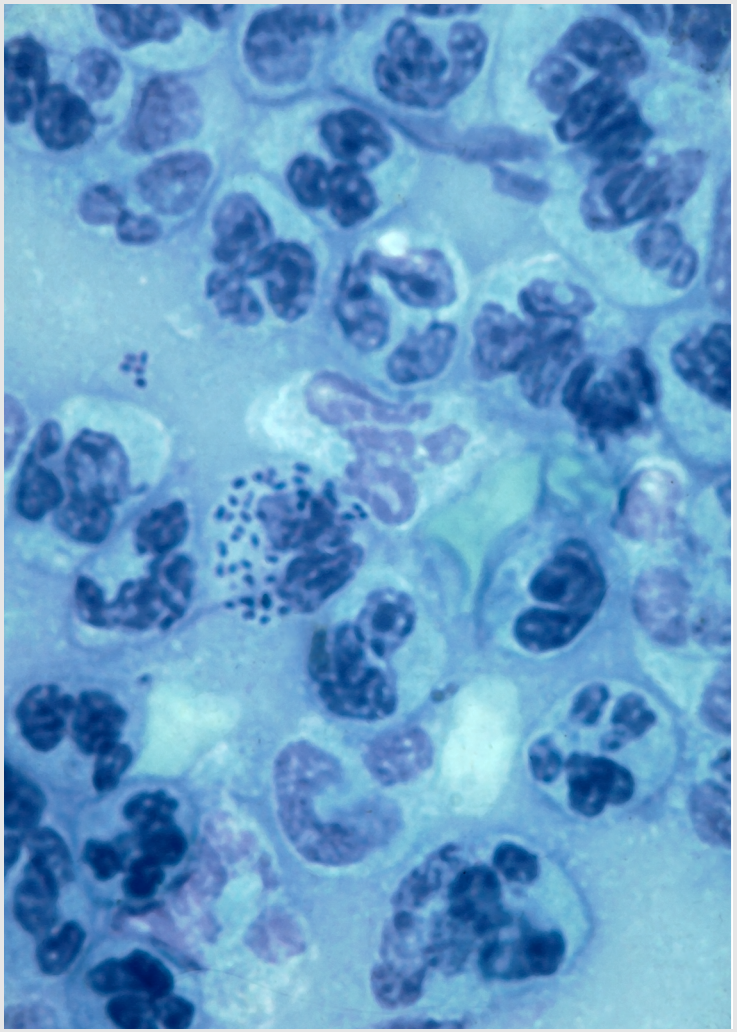
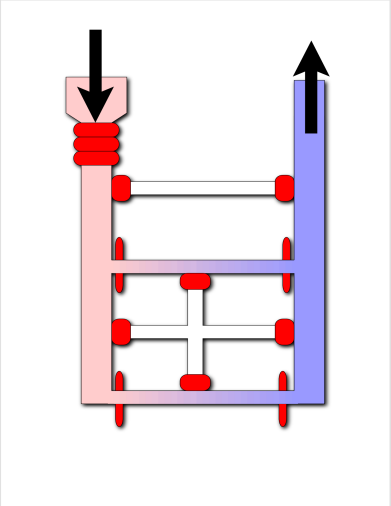


Figura 7.3. Pus gonococcico. Al centro un neutrofilo ripieno di gonococchi fagocitati. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

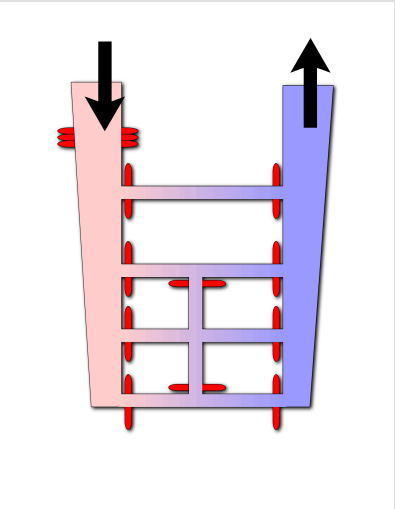
7.4. Alterazioni del calibro dei vasi e del flusso sanguigno

7.4.1. Iperemia



Il microcircolo in condizioni normali:

- il sistema del microcircolo consiste fondamentalmente in una serie di canalicoli ramificati, anastomizzati tra di loro, rivestiti di endotelio
- il flusso è regolato a livello arteriolare
- in ogni singolo istante, solo alcuni capillari sono aperti, gli altri rimangono chiusi
- quindi, per variare il flusso al tessuto, i capillari veri non si dilatano, ma si aprono in numero maggiore contemporaneamente



Dopo un'azione lesiva con flogosi nel microcircolo:

- si manifesta una dilatazione arteriolare, a volte preceduta da un brevissimo intervallo di vasocostrizione
- si aprono contemporaneamente tutti gli sfinteri pre-capillari
- contemporaneamente si dilatano le venule post-capillari e si riempiono rapidamente di sangue
- tutto il microcircolo locale si dilata e si riempie di sangue

Figura 7.4. Microcircolo

7.4.2. Alterazioni vascolari seguenti all'iperemia



L’aumento del flusso sanguigno (iperemia) è seguito rapidamente:

- dal rallentamento del flusso ematico
- da un aumento della pressione intra-vascolare
- il diminuito drenaggio del sangue che si associa ad un aumento del suo apporto da parte delle arteriole, provoca l’aumento della pressione idrostatica nei capillari e nelle venule del territorio
- dalla modificazione della disposizione degli elementi corpuscolati in relazione alla parete del vaso: nel sangue che scorre lentamente le emazie tendono ad assumere una posizione centrale, mentre i leucociti, soprattutto i neutrofili, tendono a disporsi perifericamente al lume (fenomeno della marginazione)
- dal conseguente ostacolo al drenaggio del sangue stesso dai distretti interessati (stasi)

7.5. Alterazioni della permeabilità vascolare, essudazione

Un aumento della permeabilità vascolare, con fuoriuscita di liquido contenente proteine plasmatiche e leucociti, viene definito col termine di essudazione

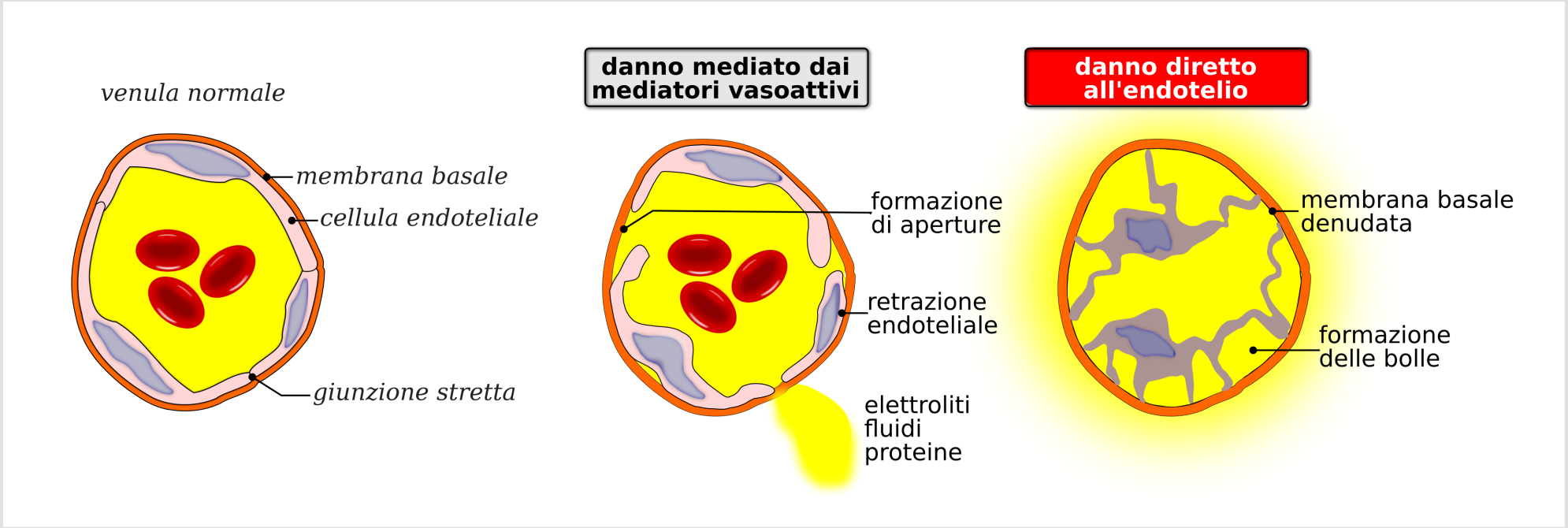


Figura 7.5. Essudazione. Da Murphy (2008), modificato e ridisegnato

7.5.1. Microcircolo

Per capillare si intende qui la parte del microcircolo in cui avvengono gli scambi: capillare funzionale, e non il capillare anatomicamente definito. Considerazioni anatomiche:

- lo strato delle cellule endoteliali poggia sopra una membrana basale endoteliale continua (manca nei sinusoidi epatici, è molto sottile in quelli polmonari, è molto diversa nell'encefalo)
- la cellula endoteliale è stata paragonata ad un uovo fritto, in quanto la porzione centrale, che racchiude il nucleo, è spessa, mentre alla periferia il citoplasma si assottiglia estendendosi in tutte le direzioni
- il rivestimento endoteliale di tutte le venule e della massima parte dei capillari è continuo: uno strato di citoplasma non interrotto, con giunzioni inter-cellulari strettamente chiuse

7.5.2. Scambio di fluidi a livello capillare

Nel microcircolo si verifica lo scambio di fluidi tra sangue e tessuti, regolato dagli effetti contrapposti di:

- pressione idrostatica
- pressione colloido-osmotica

All'inizio dei capillari dal lato dell'arteria le alte pressioni idrostatiche forzano i fluidi fuori dal capillare, per mezzo di una specie di ultrafiltrazione

ciò comporta un aumento della concentrazione intra-vascolare delle proteine plasmatiche con un aumento della pressione colloido-osmotica, che riporta liquidi all'interno del capillare la dove esso diviene venula

tale scambio normalmente comporta una modesta perdita di fluidi, che vengono drenati fuori dal tessuto attraverso i linfatici

normalmente i capillari consentono un libero movimento dell'acqua, dei sali e dei soluti che abbiano peso molecolare sotto i 10 kDa mentre il movimento attraverso la parete capillare delle proteine plasmatiche di peso molecolare superiore ai 10 kDa diviene sempre minore mano mano che aumentano le dimensioni della molecola proteica

7.5.3. Trasudato

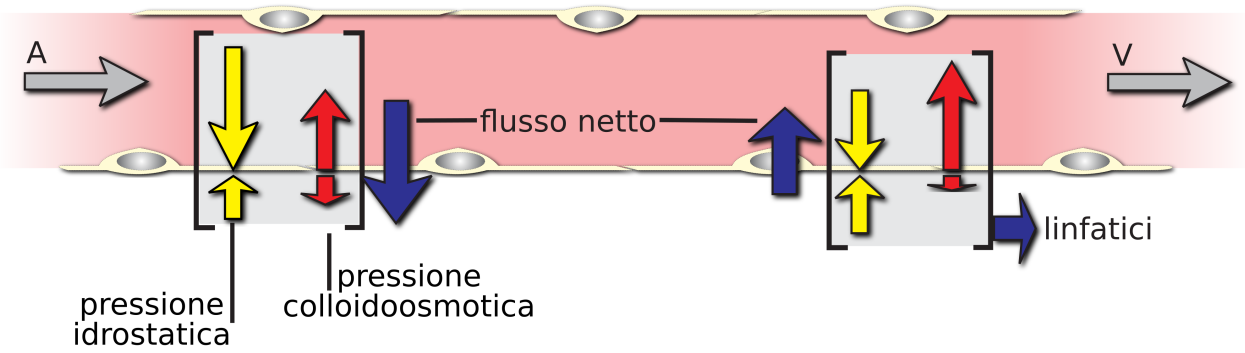


Figura 7.6. Formazione del trasudato: scambio di fluidi a livello capillare

Il trasudato è il liquido che attraversa una parete capillare con permeabilità intatta: peso specifico <1012, poche proteine, soprattutto albumina, e poche cellule

7.5.4. Essudato

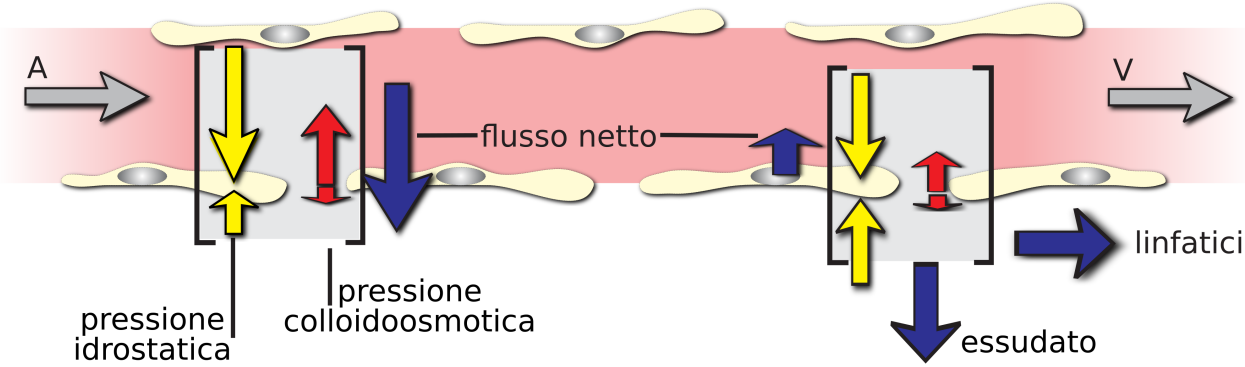


Figura 7.7. Formazione dell'essudato

L'essudato è un fluido extra-vascolare di origine flogistica (peso specifico >1020) e contenente dai 2 ai 4 grammi per cento di proteine. Può contenere leucociti fuoriusciti dai vasi

Si accumula per

- aumento della permeabilità dei vasi (con fuoriuscita di proteine plasmatiche)
- aumento della pressione idrostatica per la vasodilatazione
- eventi riguardanti i leucociti che portano alla loro fuoriuscita dai vasi

7.5.5. Aspetti dell'aumento della permeabilità vascolare

La quantità di essudato e la sua velocità di formazione nella sede di un processo flogistico acuto, variano con la gravità della lesione

Insulti lievi

- Inducono una immediata, transitoria, permeabilizzazione della membrana capillare mediata soprattutto dall'istamina e dalla bradichinina
- Le cellule endoteliali delle piccole venule sono contratte (istamina)
- In questa fase i capillari veri non sono interessati

Insulti di media intensità

- Insulti di media intensità inducono una reazione ritardata e prolungata
  - un tipico esempio è costituito dalle scottature solari che si manifestano dopo che i bagnanti ritornano dalla spiaggia
- La comparsa ritardata dell'aumento della permeabilità causa fuoriuscita di liquidi sia dalle venule che dai capillari attraverso le giunzioni inter-endoteliali
- Gli spazi inter-cellulari sono dovuti a lesione dell'endotelio seguita da retrazione passiva

Insulti di grave entità

- Inducono una risposta immediata e prolungata
- la maggiore intensità della causa ledente causa la morte delle cellule endoteliali, con abnormi perdite di liquido sia da capillari che da venule

7.6. Fenomeni cellulari nella flogosi acuta



Molti leucociti sono capaci di fagocitare particelle estranee, batteri e frammenti di cellule necrotiche

I loro enzimi lisosomiali contribuiscono in vario modo alla risposta difensiva: molti prodotti leucocitari sono di per sé flogogeni

I linfociti ed i monociti sono i principali elementi coinvolti nelle reazioni flogistiche croniche, o di lunga durata, ed in quelle di origine immunitaria

7.6.1. La formula leucocitaria

granulociti neutrofili	50-65%	La formula leucocitaria varia normalmente con età, stato fisiologico ed in molti stati patologici, specialmente quelli in cui si abbiano fenomeni infiammatori significativi
granulociti eosinofili	1-4%	
granulociti basofili	0.5-1%	La formula leucocitaria indicata è quella normale per un adulto giovane
monociti	1-8%	La formula normale cambia con l'età, in particolar modo in età pediatrica è maggiore il numero di linfociti con conseguente inversione del rapporto granulociti/linfociti
linfociti	25-40%	

7.6.2. Granulociti



I granulociti sono leucociti, chiamati così a causa del loro abbondante contenuto citoplasmatico di granuli

Partecipano alle fasi effettrici delle risposte immuni specifiche

Questi leucociti sono spesso catalogati come cellule infiammatorie, dal momento che essi svolgono un ruolo importante nella infiammazione e nell'immunità naturale, e servono ad eliminare i microrganismi e i tessuti morti

Tuttavia, analogamente ai macrofagi, i granulociti sono stimolati dalle citochine prodotte dai linfociti T e fagocitano particelle opsonizzate, svolgendo così importanti funzioni effettrici anche nell'ambito delle risposte immunitarie specifiche



Il sangue periferico contiene tre diversi tipi di granulociti, classificati a seconda delle caratteristiche di colorazione dei loro granuli

- granulociti neutrofili
- granulociti eosinofili
- granulociti basofili

7.6.3. I LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI

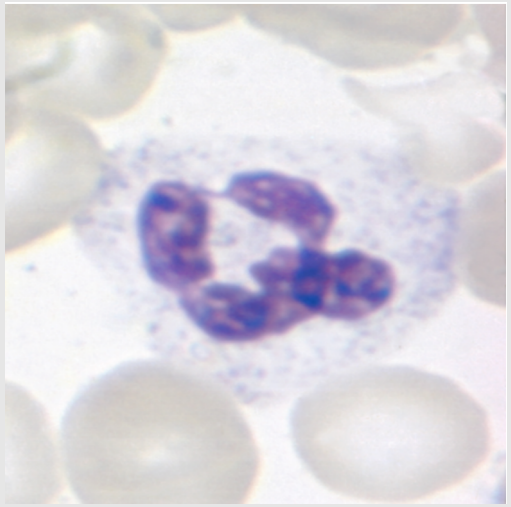


Figura 7.8. Granulocito polimorfonucleato neutrofilo. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Sangue periferico, colorazione di Giemsa

☞ I granulociti polimorfonucleati neutrofili:

- costituiscono la popolazione più numerosa di granulociti
- sono in grado di rispondere rapidamente agli stimoli chemiotattici e di fagocitare e distruggere antigeni particolati
- possono essere attivati da citochine soprattutto di derivazione macrofagica
- sono le cellule più numerose durante la risposta infiammatoria acuta
- possiedono un recettore per le IgG e per alcune proteine complementari
- migrano e si accumulano in corrispondenza dei siti di attivazione complementare, sono quindi in grado di fagocitare avidamente particelle opsonizzate, e di funzionare come cellule effettrici dell'immunità umorale

☞ La flogosi acuta è caratterizzata spesso da un gran numero di neutrofili

- i fattori che agiscono sui neutrofili vengono attivati nelle fasi precoci
- il neutrofilo esce per primo dai vasi a causa della sua maggiore mobilità
- per la loro breve emivita, i neutrofili usciti dal letto vascolare non sopravvivono per più di 24-48 ore
- i monociti cominciano a rimpiazzare i neutrofili dopo circa 48 ore. I fattori che causano il loro “reclutamento” hanno una durata più lunga: il tempo di sopravvivenza varia da settimane a mesi

7.6.4. Granulociti eosinofili

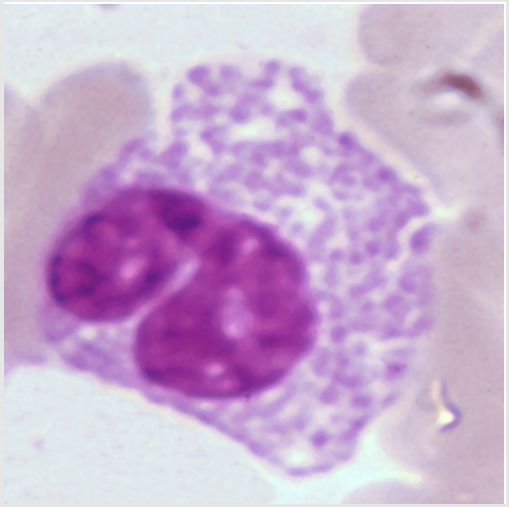


Figura 7.9. Polimorfonucleato eosinofilo in striscio di sangue periferico. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna.

Colorazione di Giemsa

I granulociti polimorfonucleati (PMN) eosinofili:

- svolgono la loro funzione principalmente nella difesa verso particolari agenti infettivi
- esprimono recettori ad alta affinità per il frammento Fc delle IgE, dopo complessazione con l'antigene
- costituiscono importanti cellule effettrici nelle reazioni immunologiche ad antigeni che inducono alti tassi di anticorpi IgE, come i parassiti
- sono efficaci nel distruggere parassiti quali gli elminti, resistenti agli enzimi lisosomiali di neutrofili e macrofagi, ma molto sensibili alle proteine contenute nei granuli degli eosinofili
- sono abbondanti anche nei siti dove si verificano reazioni di ipersensibilità immediata (reazioni allergiche), dovute alla produzione inappropriata di anticorpi di tipo IgE
- nel corso delle reazioni allergiche prendono parte ai fenomeni infiammatori ed al conseguente danno
- la loro crescita e differenziazione sono stimolate da una citochina prodotta dalle cellule T denominata interleuchina-5 (IL-5)
- l'attivazione di linfociti T contribuisce all'accumulo degli eosinofili nei siti di infestazione parassitaria o di reazione allergica

7.6.5. Granulociti basofili o cellule granulose basofile

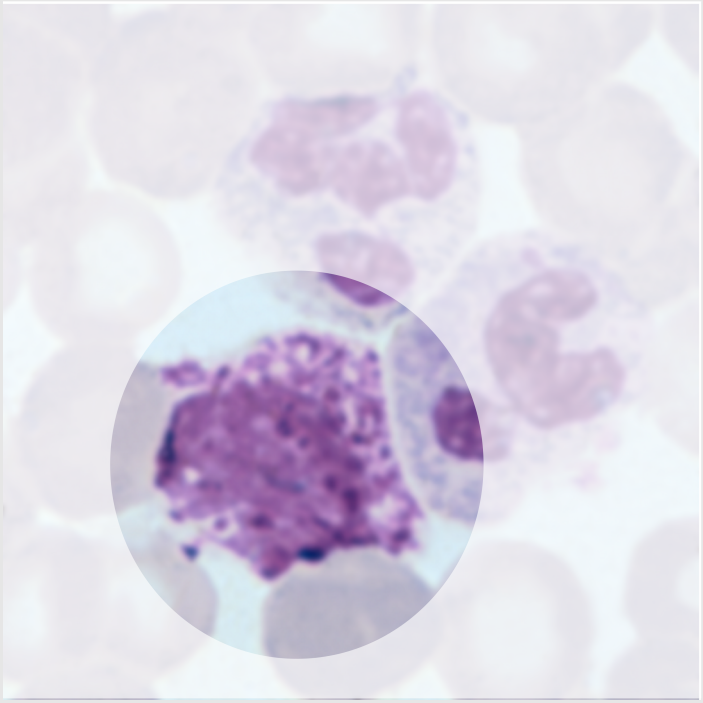
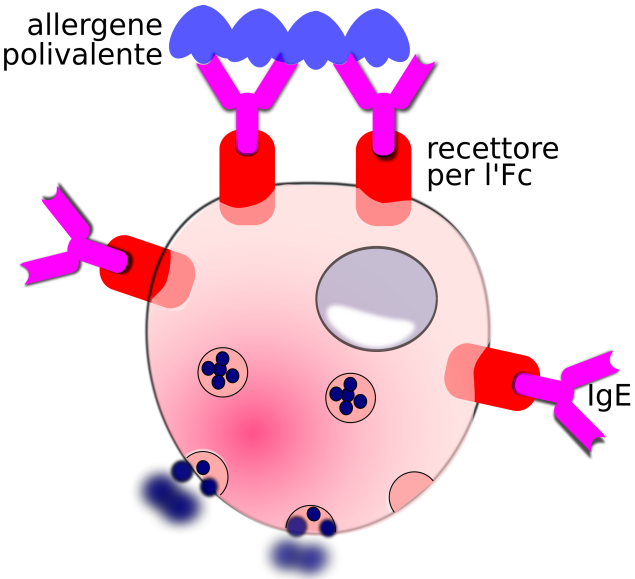


Figura 7.10. Polimorfonucleato basofilo in striscio di sangue periferico (a sn.)

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di patologia generale dell'Università di Bologna.

Colorazione di Giemsa



degranulazione del mastocito
liberazione dei mediatori

Figura 7.11. Polimorfonucleato basofilo: degranulazione (a dx.)

- I PMN basofili costituiscono la controparte circolante dei mastociti tissutali: collettivamente si chiamano cellule granulose basofile
- Sia i basofili che i mastociti esprimono recettori ad alta affinità per le IgE non complessate ad antigeni: la maggior parte delle IgE si trovano legate a queste cellule
- La successiva interazione degli antigeni con le molecole di IgE presenti sulla superficie cellulare stimola le cellule granulose basofile a secernere il contenuto dei loro granuli citoplasmatici
- I prodotti contenuti nei granuli sono i mediatori chimici dell'ipersensibilità immediata
- Le cellule granulose basofile possono considerarsi come cellule effettrici dell'ipersensibilità mediata da IgE

7.6.6. Flusso delle informazioni negli stadi precoci che seguono un trauma lieve con infezione

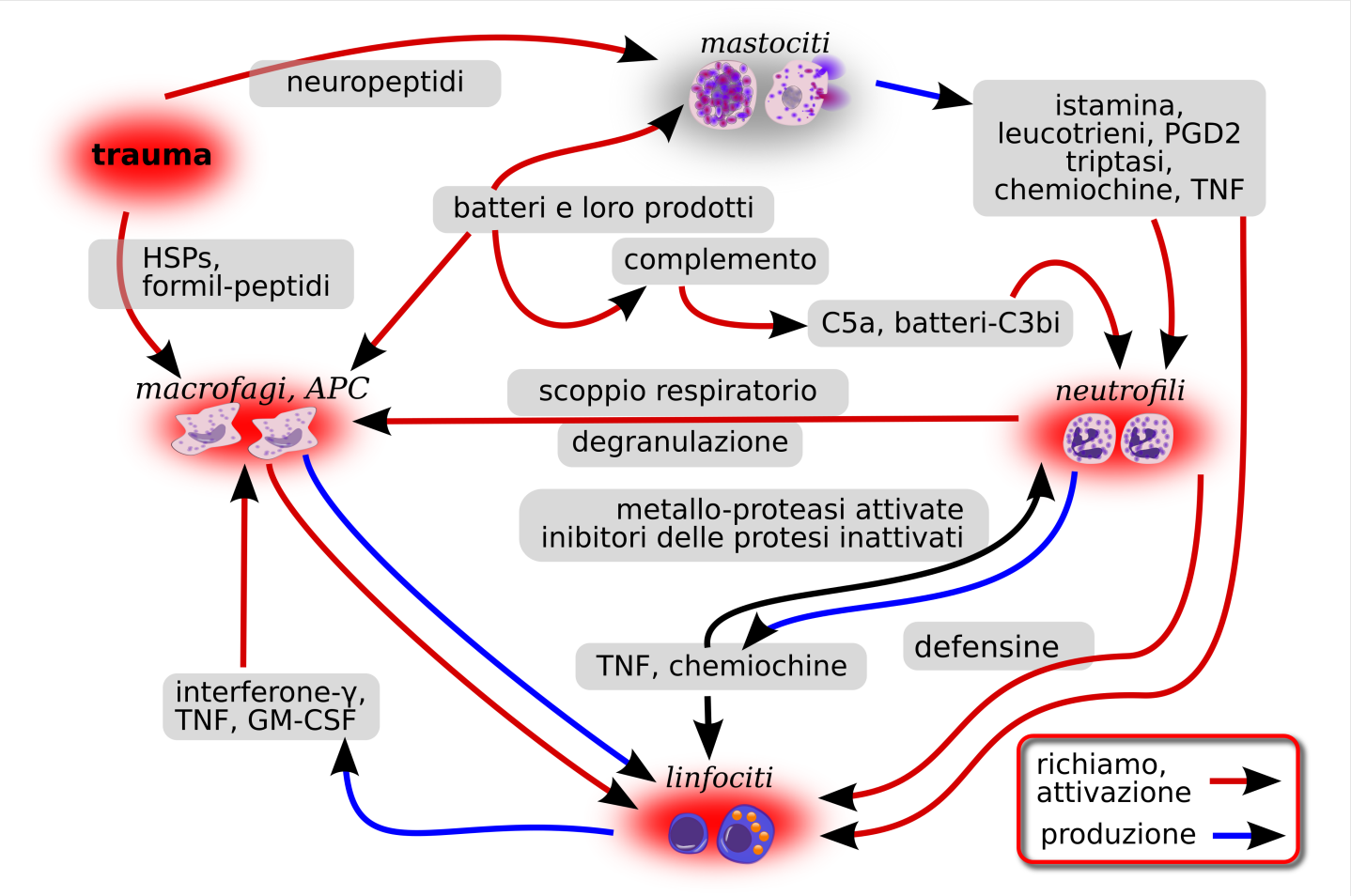


Figura 7.12. Flusso delle informazioni negli stadi precoci che seguono un trauma lieve con infezione.

Da Nathan (2002) modificato, e ridisegnato

Ciascuna cellula richiama ed attiva altre cellule seguendo molteplici input che vengono sia dal danno che dalla infezione

TNF: tumor necrosis factor*; PG: prostaglandina; APC:* antigen-presenting cell*, cellula presentante l'antigene; GM-CSF:* granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, fattore di crescita granulocito-macrofagico*

7.6.7. Sequenza degli eventi leucocitari

I fenomeni a carico dei leucociti nei processi flogistici sono:

- marginazione e aderenza (pavimentazione)
- migrazione
- chemiotassi
- fagocitosi

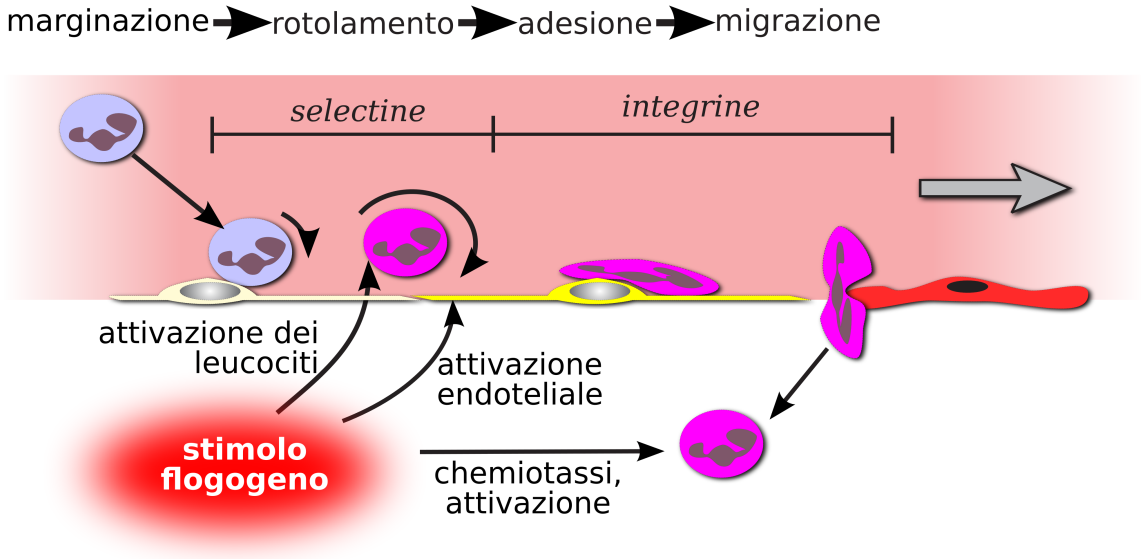


Figura 7.13. Stravaso dei granulociti neutrofili

I leucociti:

- rotolano
- si arrestano
- aderiscono all'endotelio
- attraversano una giunzione inter-cellulare, penetrando attraverso la membrana basale (**diapedesi**)
- migrano verso la sorgente di fattori chemiotattici

7.6.8. Marginazione e contatto

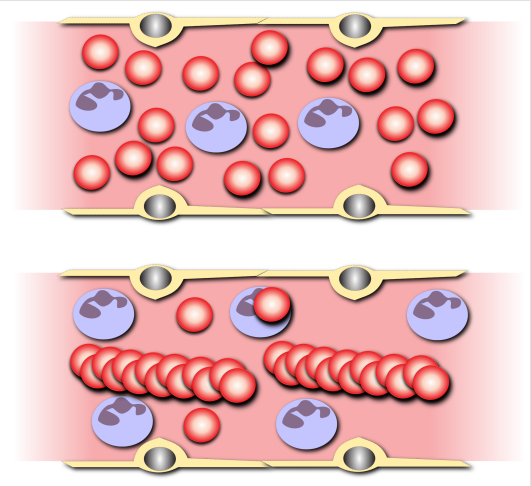


Figura 7.14. Marginazione dei granulociti neutrofili

La marginazione ed il contatto vengono favoriti da:

- una stasi nel microcircolo che provoca l'aggregazione degli eritrociti a formare gruppi cellulari più grandi di un leucocita
- queste masserelle si dispongono nell'asse della corrente, mentre i leucociti si spostano alla periferia (marginazione)
- i leucociti entrano in contatto con le superfici endoteliali con maggiore frequenza (contatto)

7.6.9. Aderenza e rotolamento (*rolling*)

Legame debole La prima fase coinvolge un legame debole dei leucociti all'endotelio vascolare attraverso interazioni tra selectine indotte sull'endotelio e i loro ligandi carboidrati sul leucocita, qui mostrato nel caso della selectina-E e del suo ligando, la componente sialil-Lewis x (s-Le^x)

Rotolamento Questo legame debole non è in grado di ancorare le cellule in presenza del flusso ematico: le cellule quindi rotolano lungo l'endotelio, formando e rompendo legami in continuazione

Legame forte I legami deboli, tuttavia, permettono il formarsi di interazioni più forti, dovuti all'induzione di ICAM-1 sull'endotelio ed all'attivazione dei suoi ligandi LFA-1 e Mac-1 (non mostrato)

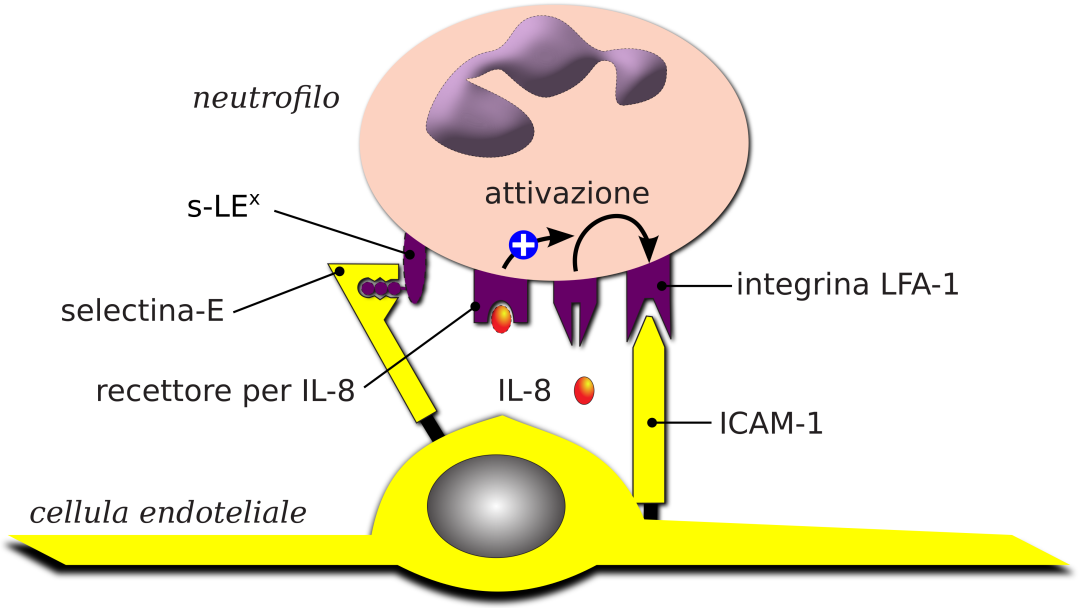


Figura 7.15. Aderenza di un neutrofilo

s-LE^x: molecola sialil-Lewis^x; IL: interleuchina; ICAM: inter-cellular adhesion molecule*, molecola di adesione inter-cellulare; LFA:* leucocyte factor of adhesion*, fattore di adesione leucocitario*

7.6.10. Migrazione



Migrazione è il processo attraverso il quale i leucociti escono dai vasi sanguigni nell'interstizio

- il forte legame tra ICAM (*inter-cellular adhesion molecule*, molecola di adesione inter-cellulare) ed i suoi ligandi arresta il rotolamento permettendo al leucocita di incunearsi tra le cellule endoteliali che formano la parete del vaso (migrazione negli spazi extra-vascolari)
- i leucociti migrano lungo un gradiente di concentrazione di citochine secrete dalle cellule nel sito di infezione
- i leucociti fuoriescono principalmente dalle giunzioni inter-endoteliali
- i leucociti attraversano giunzioni inter-cellulari anche normali, apparentemente chiuse
- le prime cellule a comparire negli spazi peri-vascolari sono i neutrofili, seguiti dai monociti mentre i più lenti sono i linfociti

7.6.11. Attivazione dei leucociti

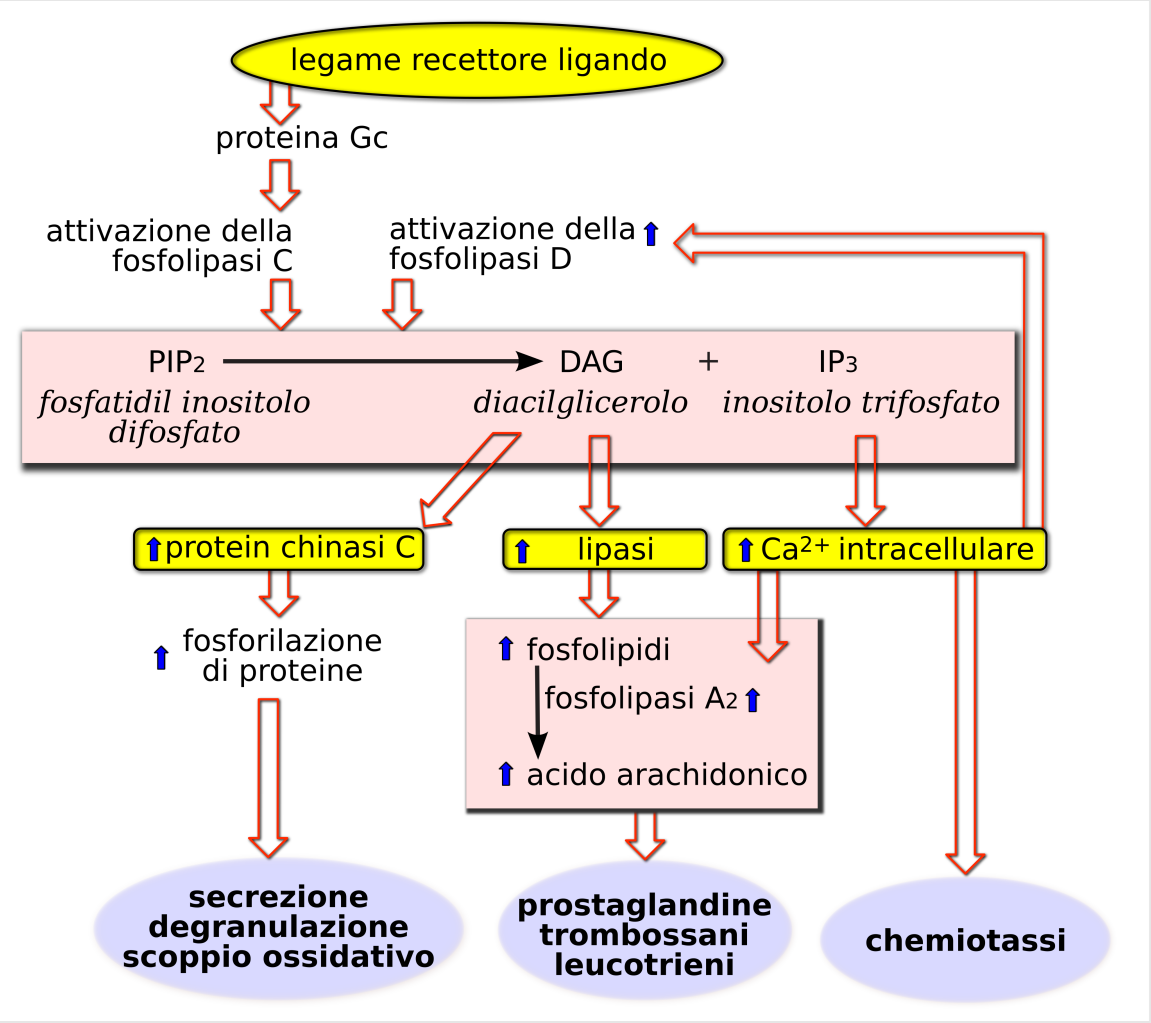


Figura 7.16. Eventi biochimici nell'attivazione leucocitaria

Eventi principali nell'attivazione leucocitaria:

- legame recettore ligando
- attivazione della fosfolipasi 2
- aumento del calcio intra-cellulare
- attivazione della proteina chinasi C

7.6.12. Chemiotassi

La migrazione direzionale dei leucociti è mediata da sostanze chimiche che diffondendosi generano un gradiente di concentrazione lungo il quale si muovono i leucociti: chemiotassi

Fattori chemiotattici per i neutrofili

- C5a, un componente del sistema del complemento
- leucotriene B_4, un prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico
- prodotti di derivazione batterica

Fattori chemiotattici per macrofagi

- C5a, il leucotriene B_4, fattori batterici
- frazioni di neutrofili: i neutrofili stessi attraverso l'azione di peptidi basici contenuti nei loro granuli lisosomiali formano agenti chemiotattici per i macrofagi
- linfochine
- frammenti di fibronectina

Fattori chemiotattici per gli eosinofili

- ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis,* fattori chemiotattici dell'anafilassi liberati dai mastociti)
- PGD_2 (prostaglandina, prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico)

7.6.13. Sequenze nel processo della chemiotassi



- Gli iniziali fenomeni di interazione tra i fattori chemiotattici ed i leucociti sono costituiti dai legami con i recettori
- Il legame dei fattori chemiotattici ai propri recettori cellulari di superficie provoca l'ingresso di calcio il quale riveste un ruolo chiave nel provocare i successivi fenomeni di locomozione
- L’avanzamento ameboide avviene verso la direzione del legame dei fattori chemiotattici. In questo modo se un lato della cellula è esposto ad una concentrazione maggiore di fattori chemiotattici (gradiente) la maggior parte dei movimenti ameboidi verrà orientato verso il gradiente crescente. La cellula quindi si muoverà lungo il gradiente
- Il movimento ameboide necessario alla locomozione è mediato dai microfilamenti di actina e miosina presenti nel citosol
- La capacità di muoversi in una direzione specifica richiede il coinvolgimento dei microtubuli. Infatti se si distruggono i microtubuli con la colchicina i movimenti divengono casuali ed incapaci di seguire una direzione specifica

7.6.14. Flogosi: innesco-spegnimento

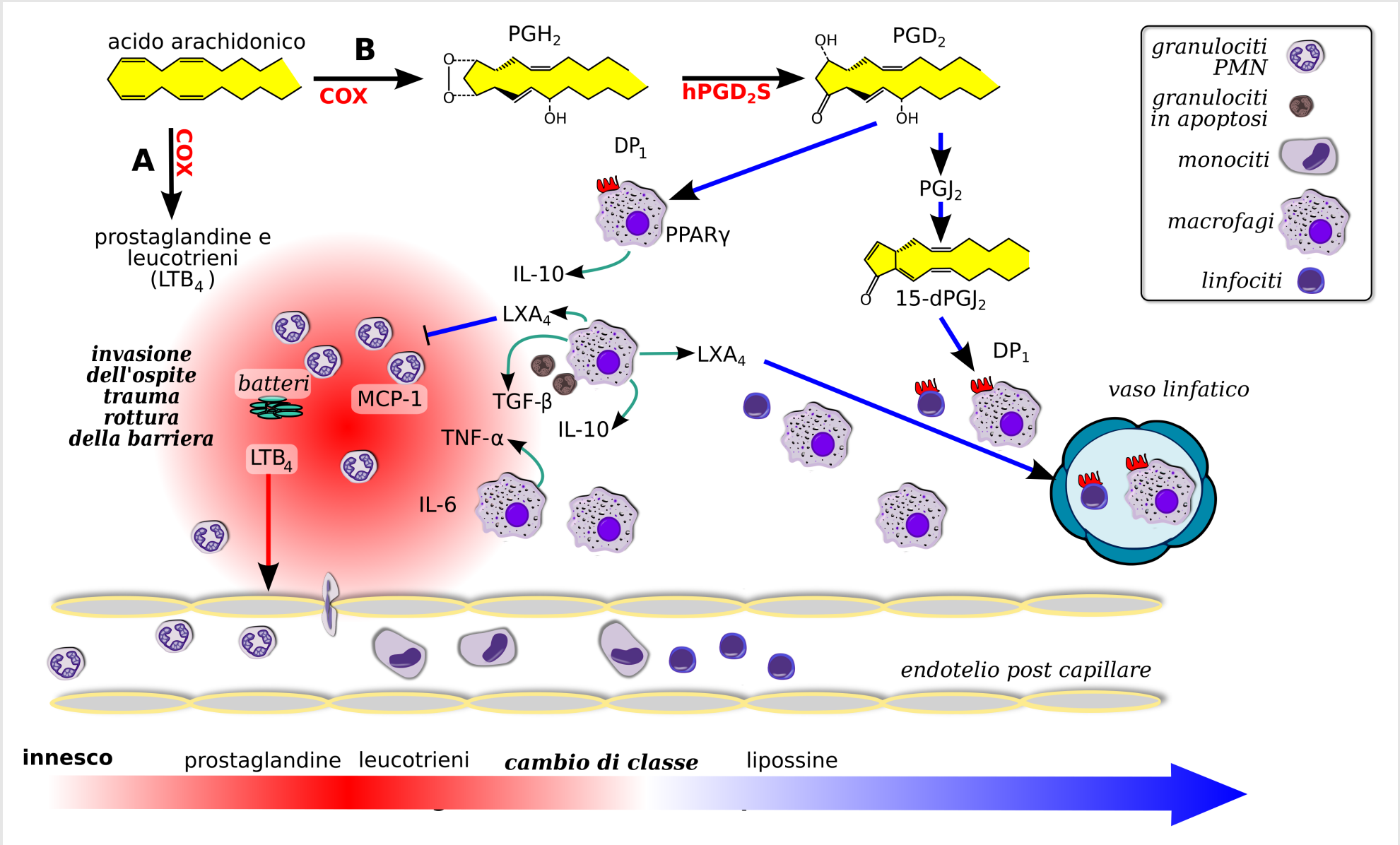


Figura 7.17. Flogosi innesco spegnimento. Da: Haworth (2007) modificato. Legenda del quadro precedente

Un cambio nella produzione di derivati dell'acido arachidonico e di alcune citochine provoca il passaggio da una fase di innesco della flogosi acuta ad una fase di spegnimento

- *Rotture nelle difese dell'ospite come l'invasione da parte di un patogeno, trauma o perdita della barriera, innescano la risposta infiammatoria con*
  - *(A) la rapida conversione di AA a PG e LT (LTB4) attraverso gli enzimi COX. LTB4 è un potente agente chemiotattico per i neutrofili (freccia rossa)*
  - *(B) inoltre PGD2 viene generata da AA per azione di COX via PGH2 a PGD2 per azione di hPGD2S*
- *Con la progressione della risposta infiammatoria, avviene il passaggio dall'innesco alla risoluzione con la generazione di LX (LXA4) che inibisce l'ulteriore reclutamento di granulociti neutrofili (linea bloccata blu)*
- *Con il continuare della risposta infiammatoria, vengono reclutati monociti tramite il rilascio di MCP-1. I macrofagi a loro volta rilasciano citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNFα, tuttavia la fagocitosi dei granulociti neutrofili apoptotici induce una modifica al fenotipo dei macrofagi: acquistano un fenotipo non flogistico e secernono TGF-β, IL-10 e LX (freccia blu)*
- *Alla fine di una risposta infiammatoria acuta, macrofagi e linfociti lasciano il sito di infiammazione attraverso il drenaggio linfatico, stimolati da LX (frecce blu)*

Sigle: AA: acido arachidonico; COX: ciclo-ossigenasi; hPGD2S: human *PGD2 sintasi; IL: interleuchine; LT: leucotrieni; LX: lipossine; MCP-1:* monocyte chemotactic protein*; PG: prostaglandine; TGF:* tissue growth factor*; TNF:* tumour necrosis factor

7.7. Metastasi flogosi e citochine



Lo sviluppo delle metastasi è legato ai processi flogistici ed alla produzione di specifiche coppie citochine-recettori

Le neoplasie hanno bisogno dello stesso supporto per crescere di cui necessita qualunque tessuto in rigenerazione:

- la massa tissutale non può eccedere 1 mm in diametro senza neo-angiogenesi e neo-linfangiogenesi
- sono necessari fattori di crescita (o prodotti del microambiente del tumore stesso)



Cellule epiteliali iniziate vanno incontro a promozione neoplastica a causa di un processo flogistico, un processo che richiede rimodellamento della matrice extra-cellulare, richiamo di cellule infiammatorie, angiogenesi e linfangiogenesi

- I carcinomi si sviluppano in questo micro-ambiente. Le cellule neoplastiche incominciano ad esprimere i recettori per le chemiochine (come CXCR4, recettore 4 per le chemiochine a struttura CXC)
- La produzione di ligandi chemiochinici per questi recettori in siti come linfonodi, midollo osseo, fegato e polmone, facilita quindi l'infiltrazione e la migrazione in siti a distanza dove le cellule maligne formano foci metastatici potenzialmente espansivi
- Il blocco dei recettori per le chemiochine attenua la diffusione metastatica in sistemi sperimentali

7.7.1. Flogosi e metastasi

I meccanismi che consentono la crescita dei tumori sono gli stessi che vediamo in azione nella riparazione connessi alla flogosi ed alla conseguente induzione di neo-angiogenesi

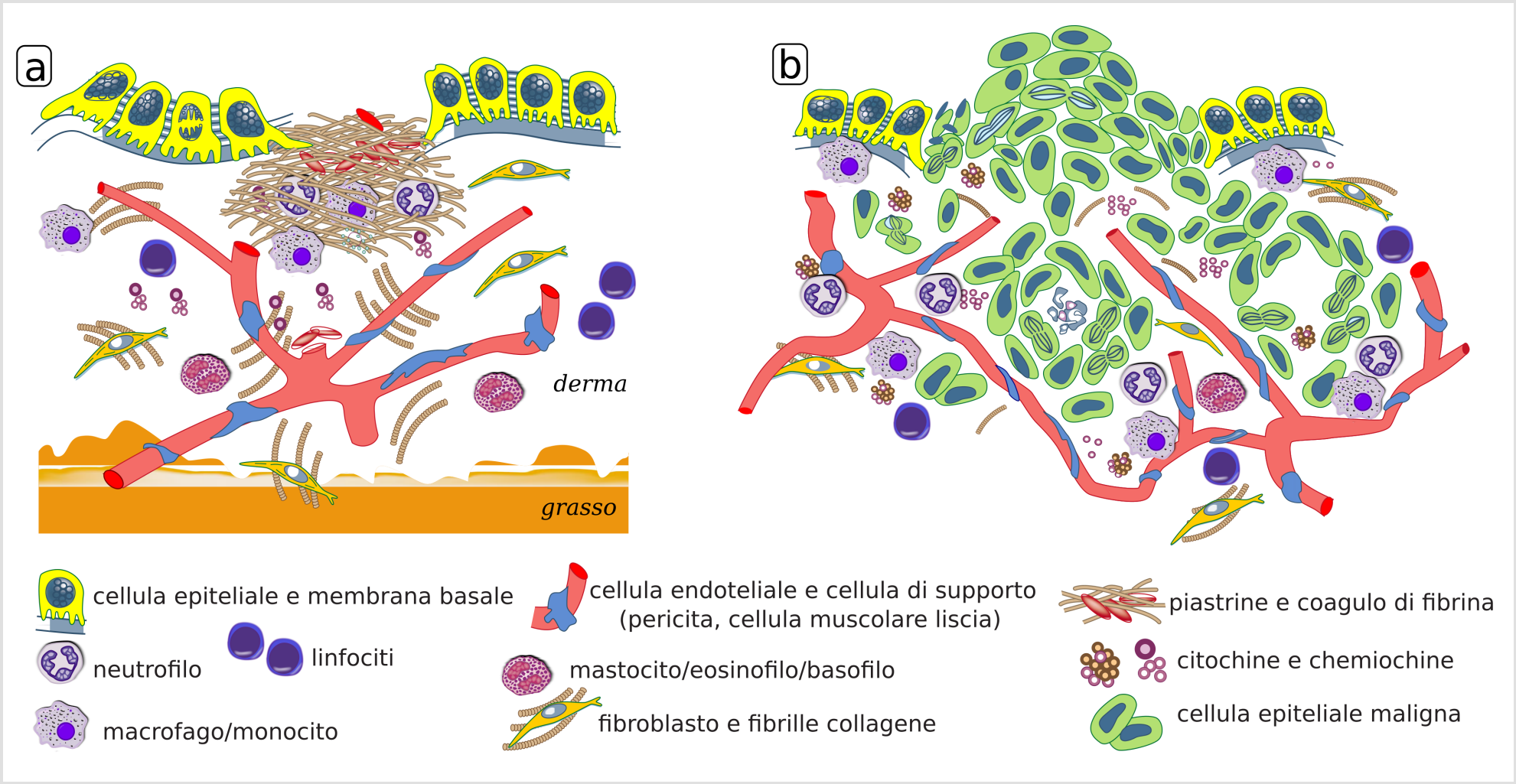


Figura 7.18. Flogosi e metastasi. Modificato da Coussens (2002). a) normale riparazione di una ferita, b) carcinoma invasivo

7.7.2. Metastasi e chemiochine

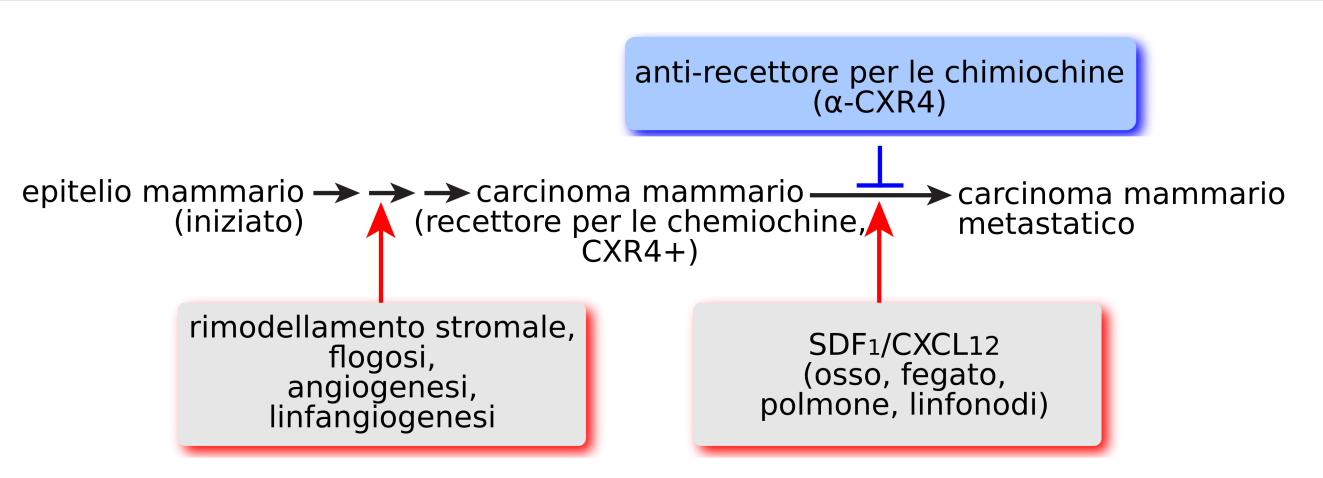


Figura 7.19. Citochine infiammatorie e metastasi. Coussens (2002), modificato

CX: chemiochina; CXR: recettore per le chemiochine; SDF: stromal cell derived factor*, fattore derivato dalle cellule stromali*

- Il bilancio di citochine e chemiochine ad attività contrapposta determina la modalità di crescita tumorale
- L'effetto di chemiochine e citochine è critico nella regolazione del tipo e dell'intensità dell'infiltrato infiammatorio che si forma nel tessuto neoplastico in formazione
- Tumori che producono poche citochine o una preponderanza di citochine anti-infiammatorie limitano la risposta infiammatoria e vascolare, con una conseguente scarsa crescita tumorale
- Tumori che producono citochine pro-infiammatorie in abbondanza inducono uno stato infiammatorio accentuato che favorisce la neo-angiogenesi e quindi la crescita espansiva del tumore

7.8. Principali fonti utilizzate

Coussens, L.M., Werb, Z. (2002) Inflammation and cancer. Nature 420, 860-867

Haworth, O., Buckley, C.D. (2007) Resolving the problem of persistence in the switch from acute to chronic inflammation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104, 20647-20648

Murphy, H.S. (2008) Inflammation. In: Rubin, R., Stryer, D.S. (eds.) Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Nathan, C. (2002) Points of control in inflammation. Nature 420, 846-852

Siti web

mef.hr.Patologjia *visitato il 20/01/2008* *contenuto non più disponibile il 22/06/2011*

