

15. Flogosi cronica

III edizione print edition

Luigi Barbieri



(vedi singoli sotto-capitoli)

15. Flogosi cronica.....	461	15.2.1. Macrofagi nei focolai di flogosi cronica.....	470
15.1. FLOGOSI: CRONICITÀ E RIPARAZIONE.....	463	15.2.2. Eosinofili.....	471
15.1.1. Flogosi cronica e cellule.....	464	15.2.3. Linfociti.....	471
15.1.2. Flogosi cronica e infiammazione.....	464	15.3. GRANULOMI.....	472
15.1.3. Insorgenza di una flogosi cronica.....	464	15.3.1. Patogenesi del danno tissutale.....	473
15.1.4. Flogosi cronica ab initio.....	465	15.3.2. Patogenesi dei granulomi.....	474
15.1.5. Flogosi acuta versus cronica.....	465	15.4. ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DEI LEUCOCITI.....	475
15.1.6. Ulcera.....	466	15.4.1. Classificazione.....	475
15.1.7. Patogenesi dell'ulcera peptica.....	467	15.5. ALTERAZIONI METABOLICHE NELLA FLOGOSI CRONICA.....	476
15.2. LE CELLULE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA.....	469	15.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	477



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

● La flogosi cronica convive sempre con i processi di riparazione

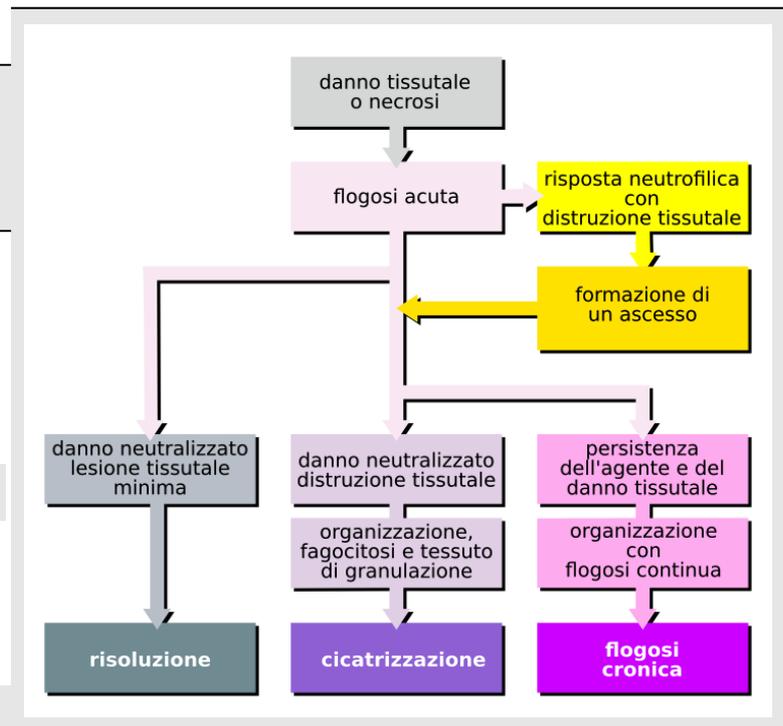


Figura 15.1. Flogosi e risoluzione

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 "cucchiaiatà 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 neutrofilii
- 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

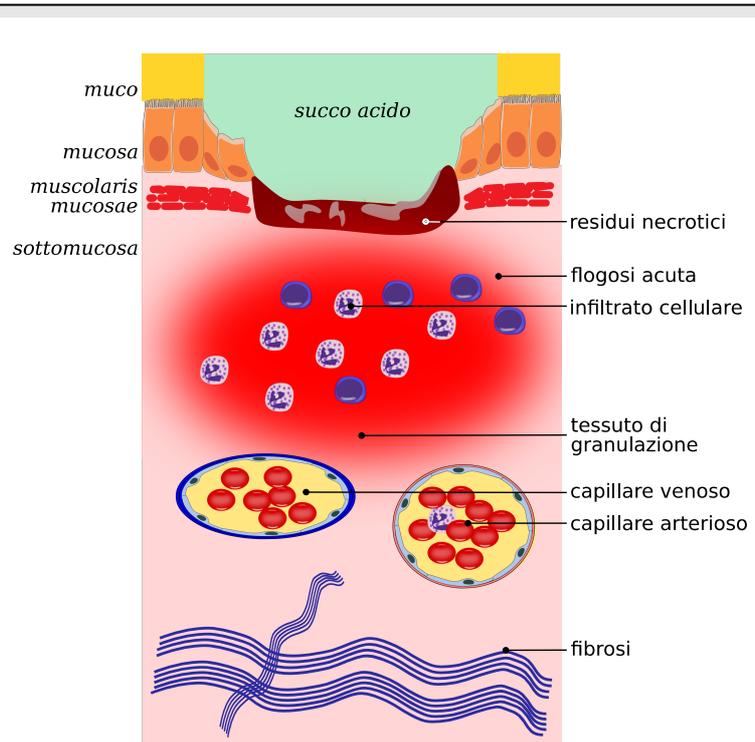


Figura 15.2. Ulcera: schema. Liberamente tratto da Cotran (1999)

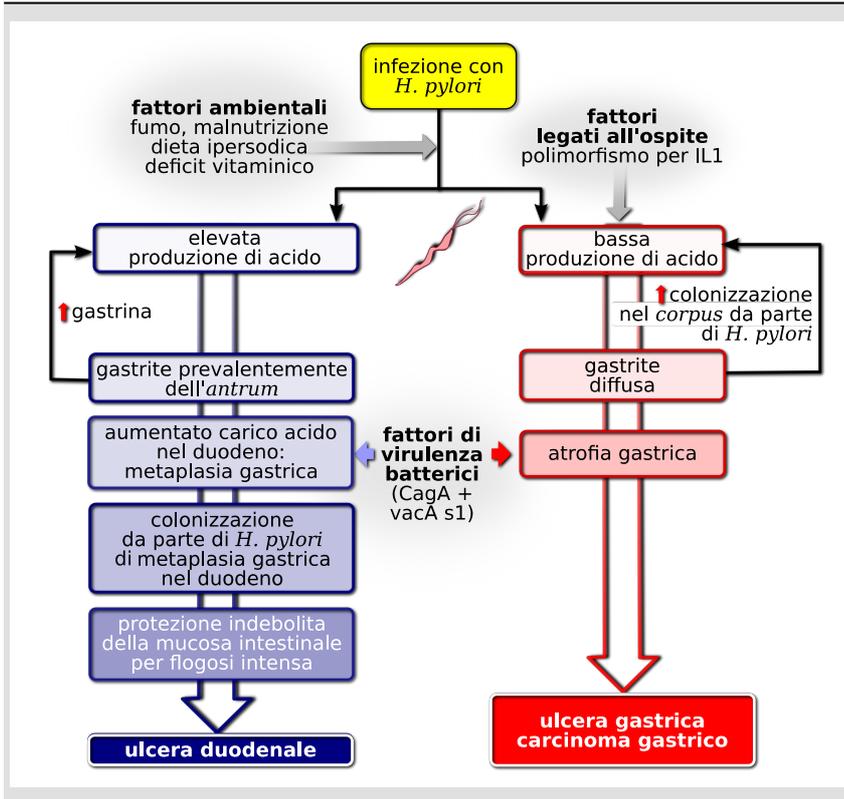
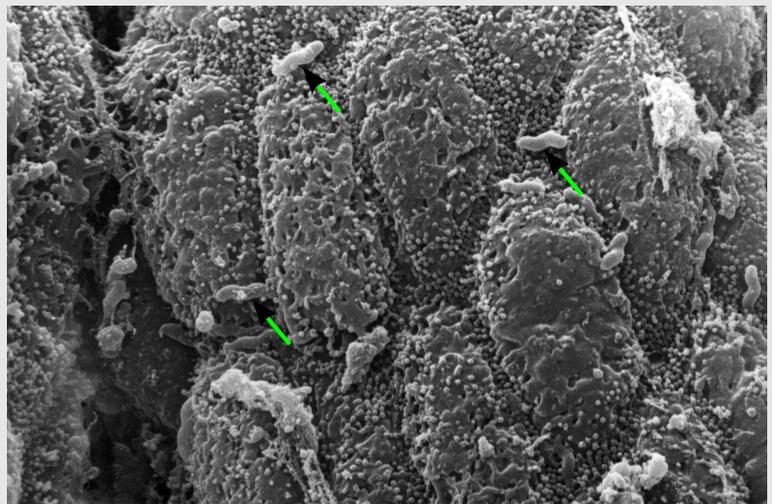
15.1.7. PATOGENESI DELL'ULCERA PEPTICA

Figura 15.3. Patogenesi dell'ulcera peptica. Liberamente tratto da Chan (2000)

L'ulcera peptica:

- è una lesione della parete dello stomaco/duodeno provocata dai succhi gastrici
- è una malattia multifattoriale in cui ha un ruolo prevalente una infezione con *Helicobacter pylori*. L'*H. pylori* è un commensale comune nello stomaco e solo in casi particolari colonizza in modo massiccio la mucosa
- è una lesione cronica in cui convivono riparazione e flogosi senza che ci sia normalmente guarigione
- può evolvere benignamente (⇒cicatizzazione), può diventare perforante (⇒evento clinico di emergenza)
- può sanguinare in modo non massiccio ma protratto nel tempo (⇒anemia), o sanguinare in modo massivo per corrosione di un vaso importante (⇒emergenza medica)

Figura 15.4. Porzione di mucosa gastrica contenente diversi batteri spiraliformi flagellati riferibili a *Helicobacter pylori*; i batteri prediligono l'ambiente acido, il muco gastrico e gli interstizi intercellulari
Immagine al microscopio elettronico a scansione di Gianandrea Pasquinelli, Alma Mater Università di Bologna



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 multi-nucleate, dette giganti

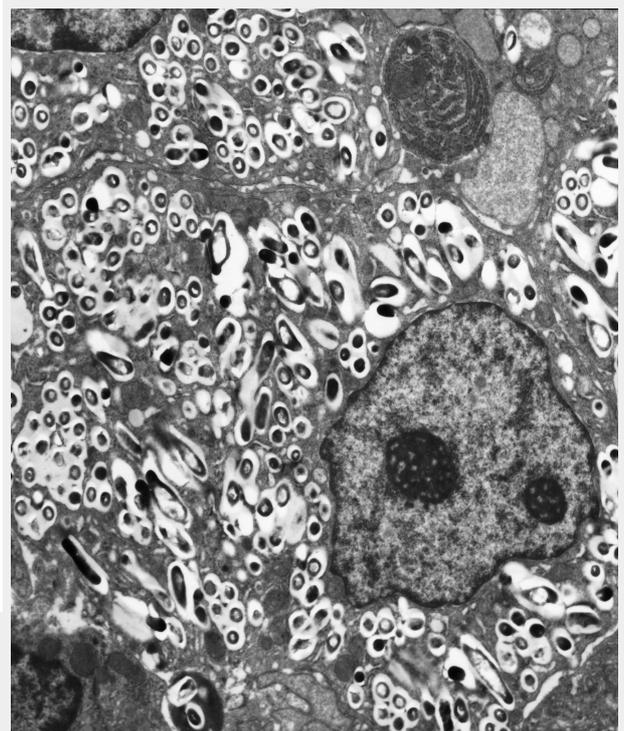


Figura 15.5. Lebbra. Macrofagi del derma con citoplasma infarcito dalla presenza di numerosi micobatteri della lebbra
Immagine al microscopio elettronico a trasmissione di Gianandrea Pasquinelli, Alma Mater Università di Bologna

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

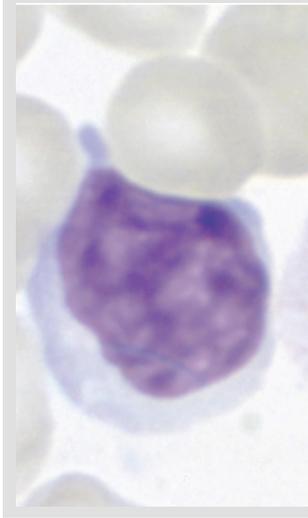


Figura 15.6. Linfocita nel sangue periferico. Colorazione Giemsa. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

- 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 di adiuvante

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 15.8. Schema generale della formazione di un granuloma

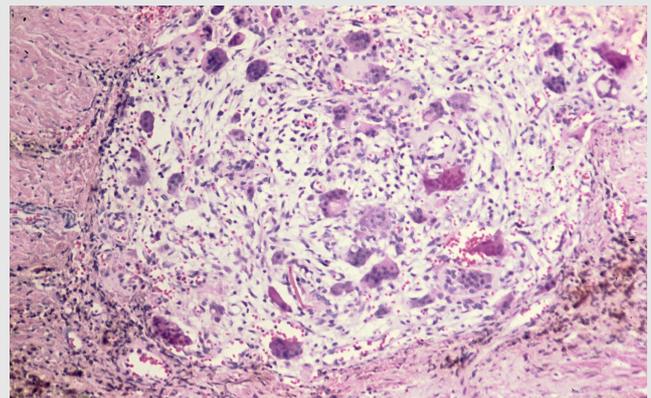


Figura 15.7. Granuloma da corpo estraneo. Sono evidenti cellule giganti da corpo estraneo che sono "molto numerose, molto grandi, con molti nuclei, molto sparpagliati"

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

15.4. 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*)

15.4.1. CLASSIFICAZIONE

 Le alterazioni della funzione leucocitaria generalmente si dividono in:

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

15.5. Alterazioni metaboliche nella flogosi cronica

 Le citochine pro-infiammatorie, ed in particolare il TNF (*tumour necrosis factor*) esercitano un effetto modulatore su tutto il metabolismo, spostando l'equilibrio complessivo in senso catabolico

Tabella 15.1. Alterazioni metaboliche nella flogosi cronica. L'effetto complessivo di eventi ad attività opposta è catabolico

effetti	ormoni				
	insulina	glucagone/ adrenalina	ormone della crescita	cortisolo	TNF- α
zuccheri	glicolisi	gluconeogenesi	gluconeogenesi	gluconeogenesi	lisi
glicogeno	sintesi	lisi	sintesi	redistribuzione	lisi
proteine	sintesi	lisi	sintesi	lisi	lisi
grassi	sintesi	lisi	lisi	redistribuzione	lisi

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

contenuto non più disponibile il 03/06/2013

www.bmb.leeds.ac.uk

visitato il 12/11/2012

accessibile il 03/06/2013



