

7. Flogosi

III edizione print edition

Luigi Barbieri

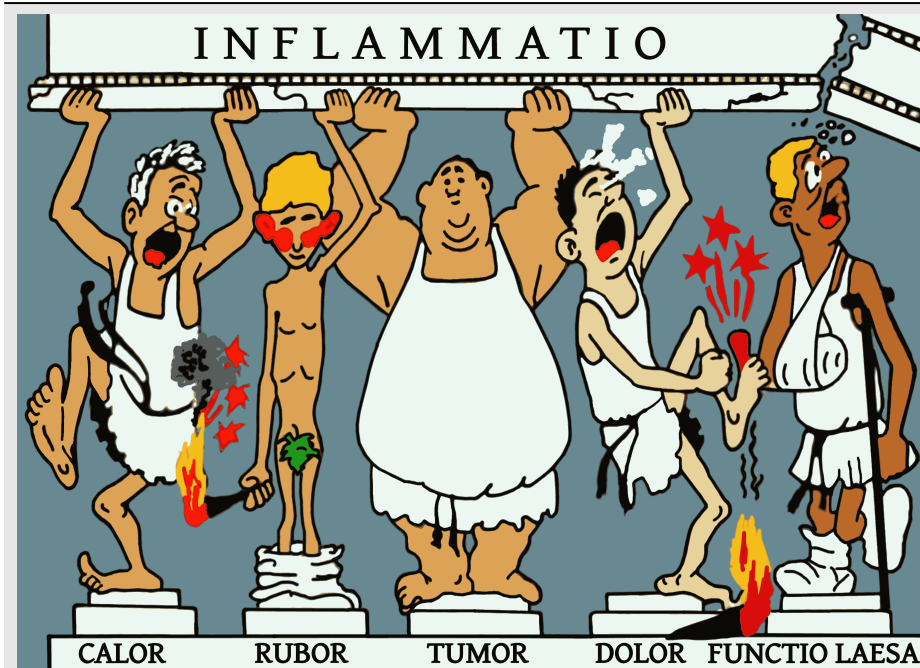


(vedi singoli sotto-capitoli)

7. Flogosi.....	197	7.5.1. Iperemia.....	214
7.1. GENERALIA FLOGISTICA.....	199	7.5.2. Alterazioni vascolari seguenti all'iperemia.....	215
7.1.1. Flogosi: guarigione o distruzione?.....	201	7.6. ALTERAZIONI DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE, ESSUDAZIONE.....	216
7.1.2. Status infiammatorio.....	202	7.6.1. Microcircolo.....	216
7.1.3. Aumentato livello dello status infiammatorio e malattie degenerative.....	204	7.6.2. Scambio di fluidi a livello capillare.....	217
7.1.4. Flogosi minima, flogosi conclamata, immunità adattativa.....	205	7.6.3. Trasudato.....	218
7.1.5. Fenomeni propri della risposta flogistica (sintesi).....	206	7.6.4. Essudato.....	218
7.2. GENERALIA SULLA FLOGOSI ACUTA.....	207	7.6.5. Alterazioni morfologiche associate all'aumento di permeabilità nella flogosi.....	219
7.2.1. La risposta flogistica acuta è stereotipata.....	208	7.6.6. Aspetti dell'aumento della permeabilità vascolare.....	220
7.2.2. Essudato.....	208	7.7. FENOMENI CELLULARI NELLA FLOGOSI ACUTA.....	221
7.3. CLASSIFICAZIONE DELLE FLOGOSI ACUTE IN BASE ALL'ESSUDATO.....	209	7.7.1. Sequenza degli eventi leucocitari.....	221
7.3.1. Flogosi eritematosa.....	210	7.7.2. Marginazione e contatto.....	222
7.3.2. Flogosi sierosa.....	210	7.7.3. Aderenza e rotolamento (rolling).....	223
7.3.3. Flogosi fibrinosa.....	210	7.7.4. Diapedesi.....	224
7.3.4. Flogosi necrotico-emorragica.....	211	7.7.5. Chemiotassi.....	225
7.3.5. Flogosi catarrale.....	211	7.7.6. Attivazione dei leucociti.....	226
7.3.6. Flogosi purulenta.....	212	7.8. FLOGOSI: SPEGNIMENTO.....	227
7.4. INNESCO DELLA FLOGOSI.....	213	7.9. FLOGOSI E NEOPLASIE.....	229
7.5. ANGIOFLOGOSI: ALTERAZIONI DEL CALIBRO DEI VASI E DEL FLUSSO SANGUIGNO.....	214	7.9.1. Flogosi e metastasi.....	230
		7.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	232



7.1. Generalia flogistica



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

Figura 7.1. I cinque segni cardinali della flogosi. Liberamente tratto da mef.hr/Patologija. Calor (calore); rubor (arrossamento); tumor (gonfiore); dolor (dolore); functio laesa (danno funzionale)

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

La flogosi è associata a:

- risposta immunitaria adattativa specifica** (mediata dai linfociti con i loro recettori/anticorpi)
- riparazione**

Il danno innesca la flogosi e l'eventuale meccanismo di 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:

- flogosi acuta
- flogosi cronica

7.1.1. FLOGOSI: GUARIGIONE O DISTRUZIONE?

☞ L'infiammazione viene di popolarmente percepita come una condizione dannosa da sopprimere: in realtà è sì alla base di molte patologie, ma è anche il mezzo di guarigione in moltissime situazioni

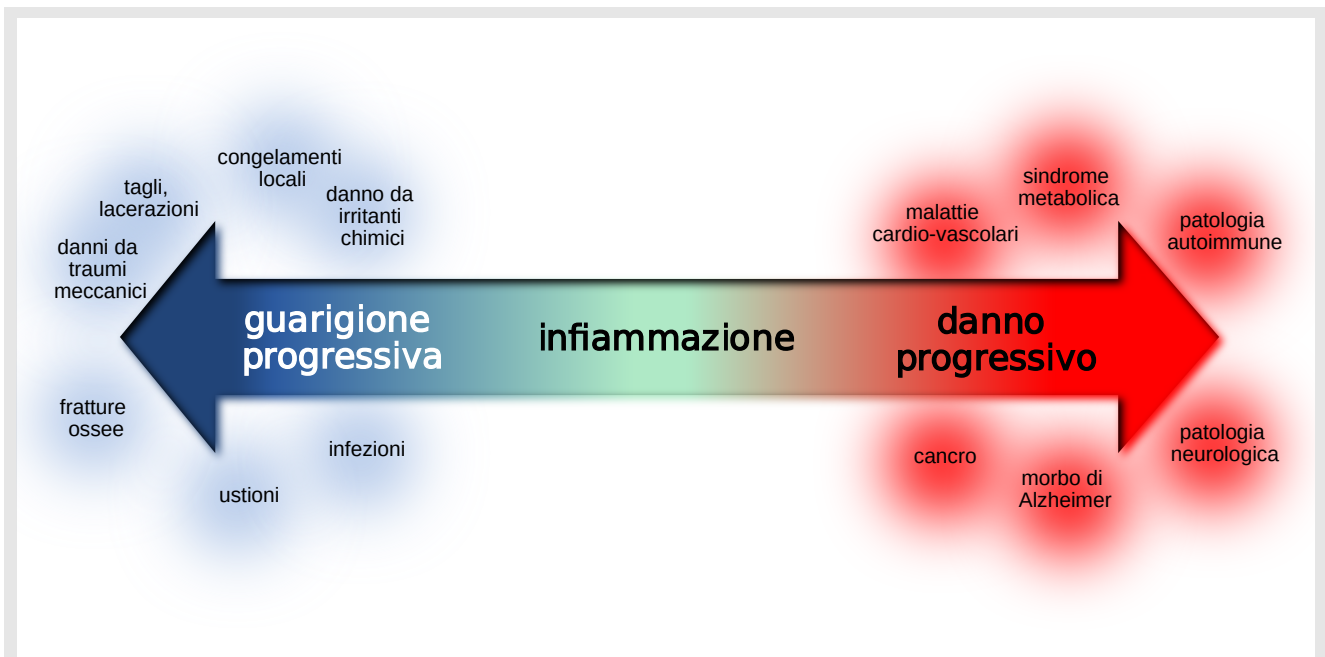


Figura 7.2. Flogosi tra danno e guarigione

7.1.2. STATUS INFIAMMATORIO

☞ Come per altri parametri fisiopatologici complessi, anche per la flogosi possiamo definire uno **status infiammatorio** di base

Lo *status* infiammatorio di base è dovuto ai singoli eventi flogistici, non apparenti, che continuamente si verificano nell'organismo

Come ogni altro parametro biologico anche lo *status* infiammatorio di base si distribuisce nella popolazione secondo una curva gaussiana

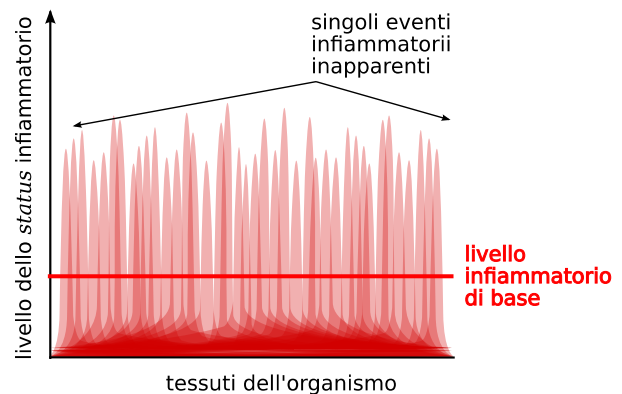


Figura 7.3. Status infiammatorio. Generazione dello status infiammatorio di base

Effetto di un singolo evento flogistico conclamato

In caso di singoli eventi importanti lo *status* infiammatorio generale viene ad essere modificato

- se il fenomeno flogistico è temporaneo anche l'innalzamento dello *status* infiammatorio è temporaneo
- se il fenomeno è duraturo nel tempo anche lo *status* infiammatorio generale rimane innalzato nel tempo

Si stanno accumulando osservazioni che indicano come uno *status* infiammatorio cronico elevato nel tempo sia collegato con una maggiore severità di molte malattie degenerative specie nell'anziano

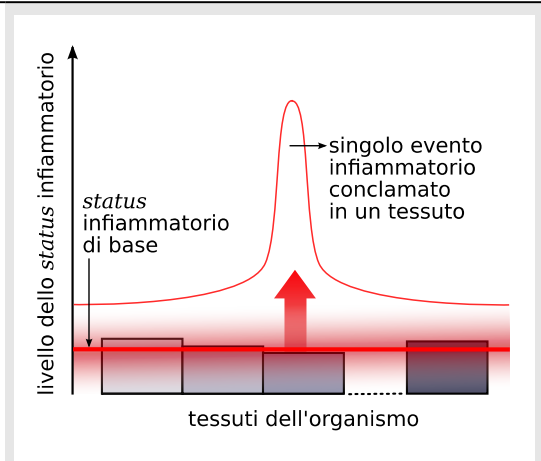


Figura 7.4. Status flogistico. Influenza di un singolo evento infiammatorio importante sullo status infiammatorio generale

7.1.3. AUMENTATO LIVELLO DELLO STATUS INFIAMMATORIO E MALATTIE DEGENERATIVE

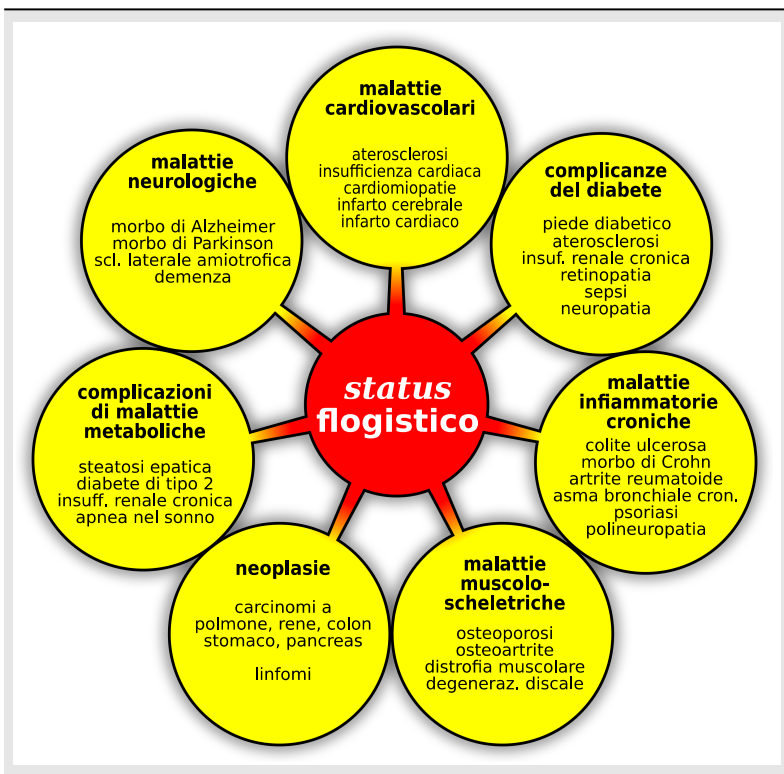


Figura 7.5. Principali patologie dell'età media ed avanzata legate al livello di status infiammatorio
Liberamente tratto da flameez.com

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

7.1.4. FLOGOSI MINIMA, FLOGOSI CONCLAMATA, IMMUNITÀ ADATTATIVA

☞ Tutte le fasi della difesa contro una qualsiasi *noxa* avvengono in un contesto di flogosi

- per *noxae* immediatamente rimosse, i meccanismi della fagocitosi e delle altre attività dell'immunità naturale generano una risposta a flogosi minima senza implicazioni cliniche immediate apparenti
- quando per dimensioni di tessuto interessato o per intensità della *noxa* stessa parte il processo flogistico auto-amplificato si ottiene una risposta flogistica clinicamente significativa (conclamata)
- quando tra i meccanismi di amplificazione della risposta si ha l'innesco dell'immunità adattativa specifica (quella basata sui recettori dei linfociti/anticorpi) quest'ultima avviene nel contesto della risposta flogistica: la flogosi orienta la risposta e fornisce il supporto per l'eliminazione della *noxa* specificamente "taggata" dai recettori/anticorpi dell'immunità adattativa

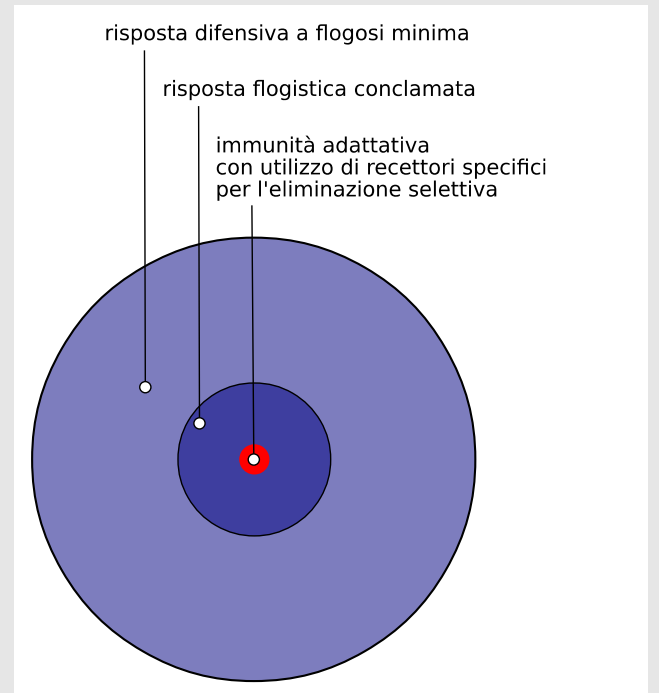


Figura 7.6. Flogosi minima, flogosi conclamata, immunità adattativa

7.1.5. 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 non sempre sufficienti, ma capaci comunque 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.
- molti meccanismi di difesa sono disponibili 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.: attivazione dei fagociti, delle proteasi plasmatiche, etc.
- 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
- 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 molecolari 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 molecolari che vengono rilasciati sono per la maggior parte 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

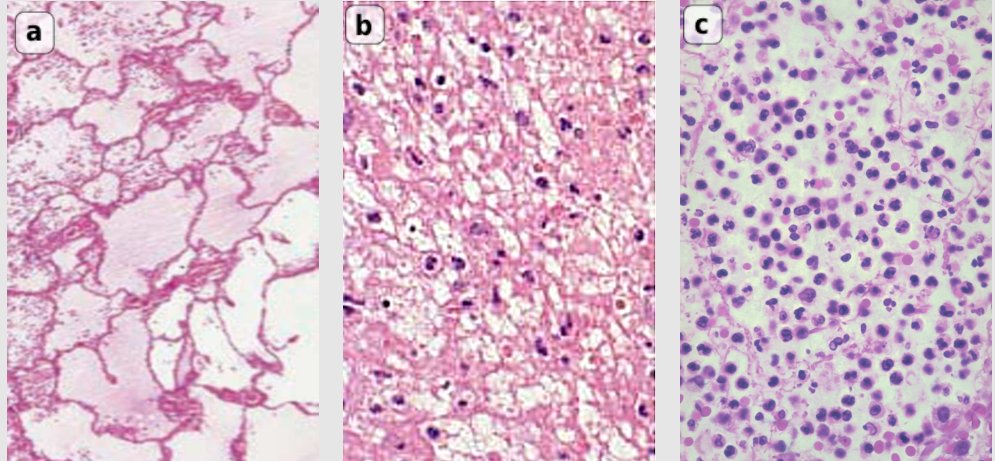
Ne consegue che:

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

7.3. Classificazione delle flogosi acute in base all'essudato

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

Figura 7.7. Polmone. a) essudato sieroso, b) essudato fibrinoso, c) essudato purulento. Dalla 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 capillare

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. Vengono richiamati i fibroblasti che iniziano a deporre matrice extra-cellulare

La formazione di essudato fibrinoso, utile per riparare danni gravi, può avere però conseguenze anche molto serie:

- 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**

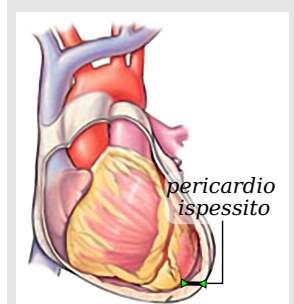


Figura 7.8. Pericardite costrittiva

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 riversato 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 barriera 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 il lume
 - alcuni batteri possono colonizzare anche il muco dando origine ad **infiammazioni muco-purulente**

7.3.6. FLOGOSI PURULENTA

- ☞ Alcuni agenti flogogeni (piogeni, che formano pus) sono in grado di innescare un accumulo di granulociti neutrofili nella sede della lesione
- gli agenti piogeni sono generalmente batteri
 - i granulociti neutrofili accumulati nell'interstizio hanno una vita breve e vanno rapidamente 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 lì che gemono i neutrofili richiamati

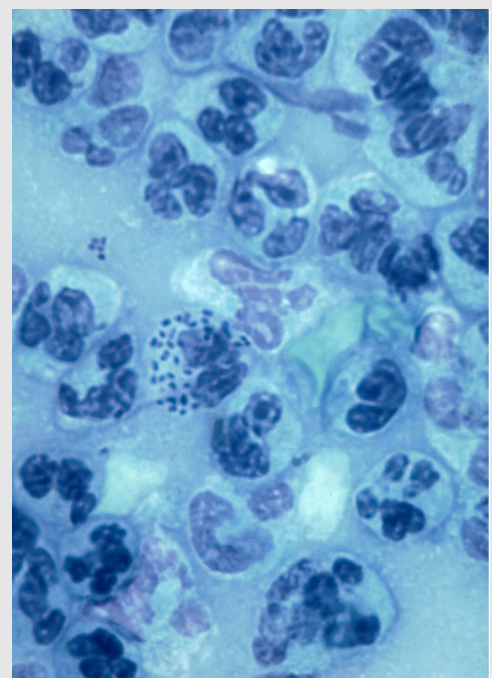


Figura 7.9. Pus gonococcico. Al centro un neutrofilo ripieno di gonococchi fagocitati. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

7.4. Innesco della flogosi

La flogosi può essere innescata da molteplici meccanismi tra cui:

- attivazione delle **proteasi**
- danneggiamento cellulare con espressione di proteine da *stress*. Es.: **HSP** (*heat shock proteins*, proteine da *stress* termico; il nome è di derivazione storica, sono implicate in ogni forma di *stress*)
- attivazione delle terminazioni nervose con rilascio locale di **neuro-peptidi** ed altri mediatori
- fagocitosi con rilascio di **ROS** (*reactive oxygen species*, specie reattive dell'ossigeno)
- fagocitosi con attivazione della **piroptosi** e conseguente aumentato rilascio di citochine infiammatorie (vedi cap. 6)
- fagocitosi con formazione degli **inflammasomi** (vedi cap. 10)
- stimolazione diretta delle **cellule granulose basofile tissutali**

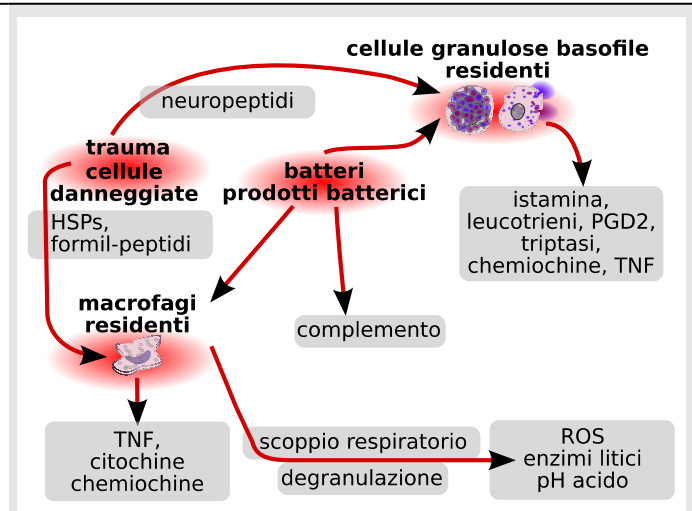
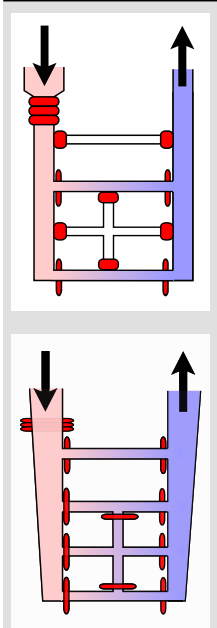


Figura 7.10. Innesco della flogosi. HSP: heat shock proteins, *proteine da shock termico*; TNF: tumor necrosis factor, *fattore di necrosi per i tumori*; ROS: reactive oxygen species, *specie reattive dell'ossigeno*; PGD2: prostaglandina D2

7.5. Angioflogosi: alterazioni del calibro dei vasi e del flusso sanguigno

7.5.1. IPEREMIA



● **Il microcircolo in condizioni normali:**

- il sistema del microcircolo standard (es.: cutaneo) consiste 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
- si aprono contemporaneamente tutti gli sfinteri pre-capillari
- si dilatano contemporaneamente le venule post-capillari
- si dilata e si riempie di sangue tutto il microcircolo locale

Figura 7.11. Schema illustrante il microcircolo. Si ricorda che il capillare anatomico non corrisponde al capillare funzionale (inteso come zona di scambio con l'interstizio per molecole e cellule). Inoltre la struttura capillare è assai differente nei vari tessuti

7.5.2. 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
- da un aumento della quantità di sangue nel distretto per il diminuito drenaggio del sangue stesso che si associa ad un aumento del suo apporto da parte delle arteriole
- da un conseguente 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 neutrofilii, tendono a disporsi perifericamente al lume (fenomeno della **marginazione**)
- dal conseguente ostacolo al drenaggio del sangue stesso dai distretti interessati (**stasi**)

Figura 7.12. Microfotografia al microscopio elettronico a trasmissione di un capillare nel tessuto pancreatico. Immagine di public domain di Howard, L. (2006) da: [wikipedia/commons/2/2f/capillary_TEM.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Capillary_TEM.jpg)

7.6. Alterazioni della permeabilità vascolare, essudazione

7.6.1. 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 fenestrata nella milza, 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

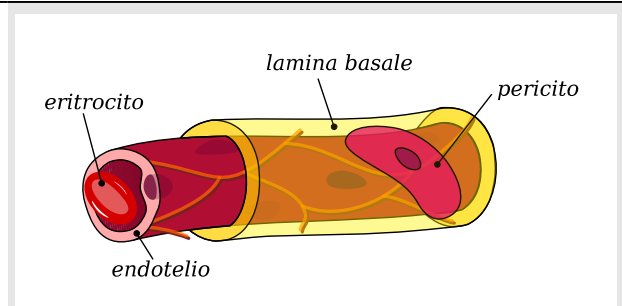


Figura 7.13. Struttura di capillare vero. Liberamente tratta da una immagine di Song, K. (2013) con licenza Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported da wiki/File:Capillary.svg

7.6.2. 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

I seguenti eventi sono didatticamente presentati in successione:

- 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 là dove esso diviene venula
- in condizioni normali il bilancio tra liquidi usciti e rientrati nei vasi viene mantenuto in equilibrio drenando attraverso i linfatici il fluido extra-vasato in eccesso nel tessuto
- fisiologicamente 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
- La molecola limite per ingombro sterico è l'albumina (68 kDa), distribuita sia nel plasma che nell'interstizio (50%/50%)
- Per il minor volume del plasma rispetto al volume del liquido interstiziale, l'albumina è circa 4 volte più concentrata nel plasma che nel liquido interstiziale

7.6.3. TRASUDATO

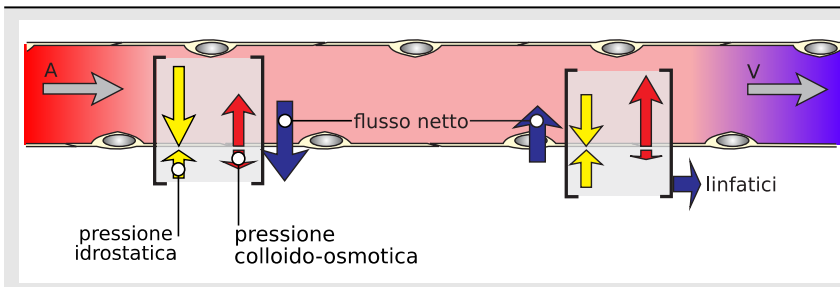


Figura 7.14. Formazione del trasudato: scambio di fluidi a livello capillare

Il **trasudato** è il liquido che attraversa una parete capillare con permeabilità intatta: peso specifico < 1012 , poche proteine in soluzione, soprattutto albumina, e poche cellule mobili di derivazione ematica

7.6.4. ESSUDATO

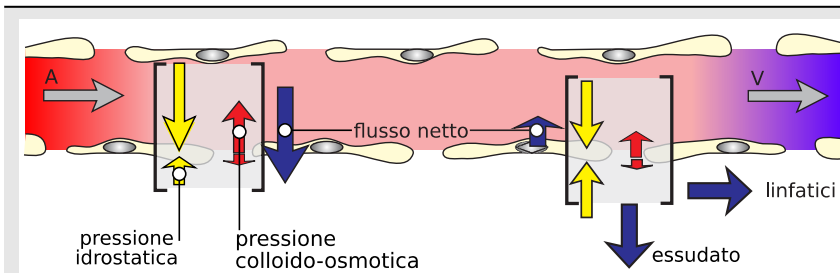


Figura 7.15. Formazione dell'essudato

L'**essudato** è un fluido extra-vascolare di origine flogistica (peso specifico > 1020) e contenente 2-4 g/100mL di proteine

Può contenere leucociti extra-vasati

Si accumula per

- aumento di permeabilità dei vasi (con fuoriuscita di proteine plasmatiche)
- aumento della pressione idrostatica per la vasodilatazione
- diapedesi leucocitaria

7.6.5. ALTERAZIONI MORFOLOGICHE ASSOCIATE ALL'AUMENTO DI PERMEABILITÀ NELLA FLOGOSI

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

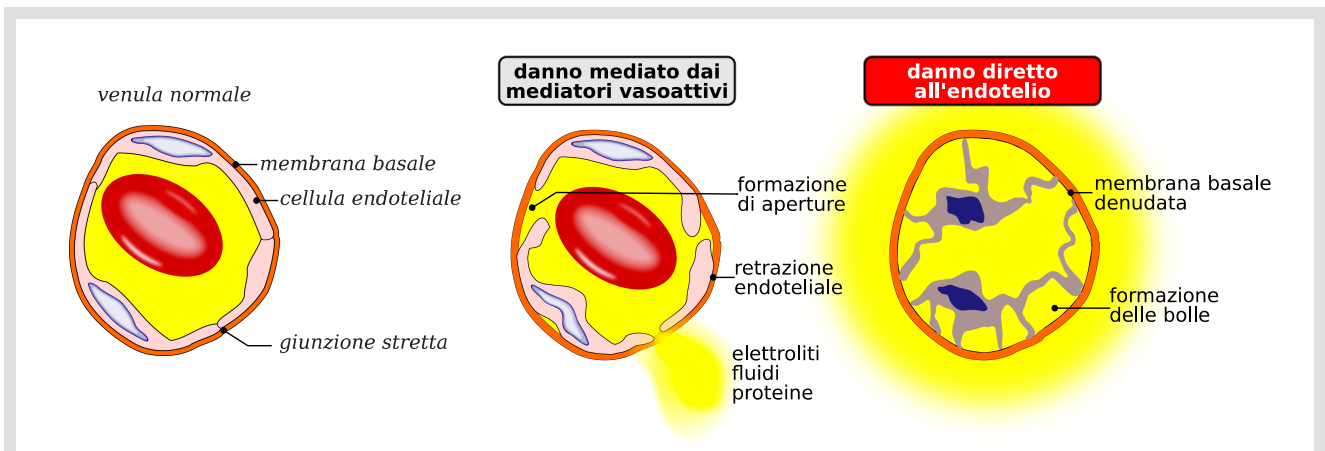


Figura 7.16. Essudazione. Liberamente tratto da Murphy (2008)

7.6.6. 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 rispondono allo stimolo contraendosi

Insulti di media intensità

- ☞ Insulti di media intensità inducono una reazione ritardata e prolungata che 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

7.7. Fenomeni cellulari nella flogosi acuta

7.7.1. SEQUENZA DEGLI EVENTI LEUCOCITARI

I fenomeni a carico dei leucociti nei processi flogistici sono:

- marginazione e contatto
- aderenza e rotolamento (*rolling*)
- diapedesi
- chemiotassi
- attivazione
- fagocitosi (*vedi cap. 10*)

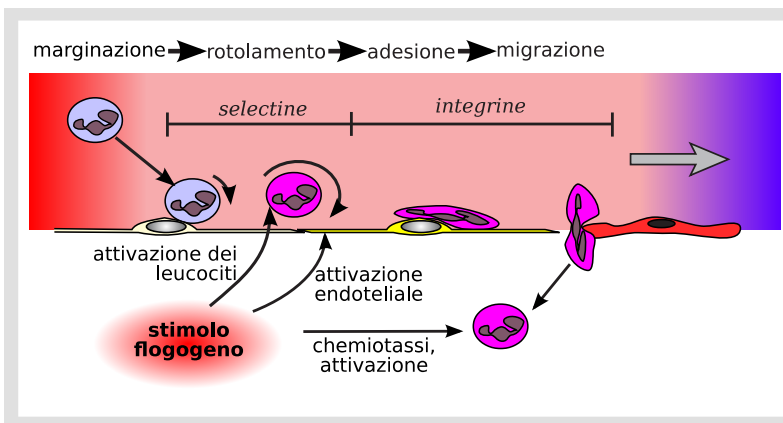


Figura 7.17. Stravasamento dei granulociti neutrofilici

I leucociti:

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

7.7.2. MARGINAZIONE E CONTATTO

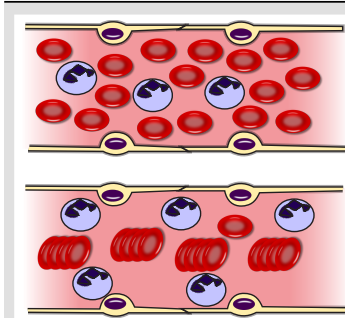


Figura 7.18. Marginazione dei granulociti neutrofilici

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)

7.7.3. 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)

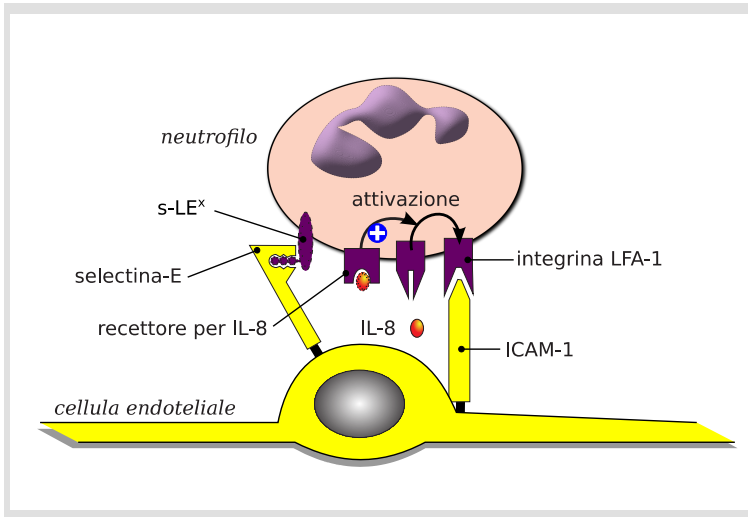


Figura 7.19. Aderenza di un neutrofilo

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

7.7.4. DIAPEDESI



La **diapedesi** 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 neutrofilo, seguiti dai monociti mentre i più lenti sono i linfociti

7.7.5. 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

Tabella 7.1. Mediatori molecolari ad attività chemiotattica: esempi

cellula bersaglio		
monocito/macrofago	granulocito neutrofilo	granulocito eosinofilo
<ul style="list-style-type: none"> ● C5a, LTB₄, fattori batterici ● frazioni di neutrofilo: i neutrofilo stessi attraverso l'azione di peptidi basici dei loro granuli lisosomiali formano agenti chemiotattici per i macrofagi ● linfocine ● frammenti di fibronectina 	<ul style="list-style-type: none"> ● C5a, un componente del sistema del complemento ● leucotriene B₄, un prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico ● prodotti di derivazione batterica 	<ul style="list-style-type: none"> ● ECF-A (<i>eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis</i>, fattori chemiotattici dell'anafilassi liberati dai mastociti) ● PGD₂ (prostaglandina, prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico)

Sequenze nel processo della chemiotassi

- ☞ I fattori chemiotattici si legano alle proteine interstiziali formando un gradiente di concentrazione massimo verso la sorgente del fattore ed in diminuzione mano a mano che ci si allontana dal sito di produzione
- L'avanzamento ameboide avviene verso la direzione del legame con i fattori chemiotattici. La maggior parte dei movimenti ameboidi verrà orientato verso il lato della cellula esposto ad una concentrazione maggiore, dando così una direzione prevalente ai movimenti cellulari
- Il movimento ameboide necessario alla locomozione è mediato dai microfilamenti di actina e miosina presenti nel citosol e consente spostamenti limitati

7.7.6. ATTIVAZIONE DEI LEUCOCITI

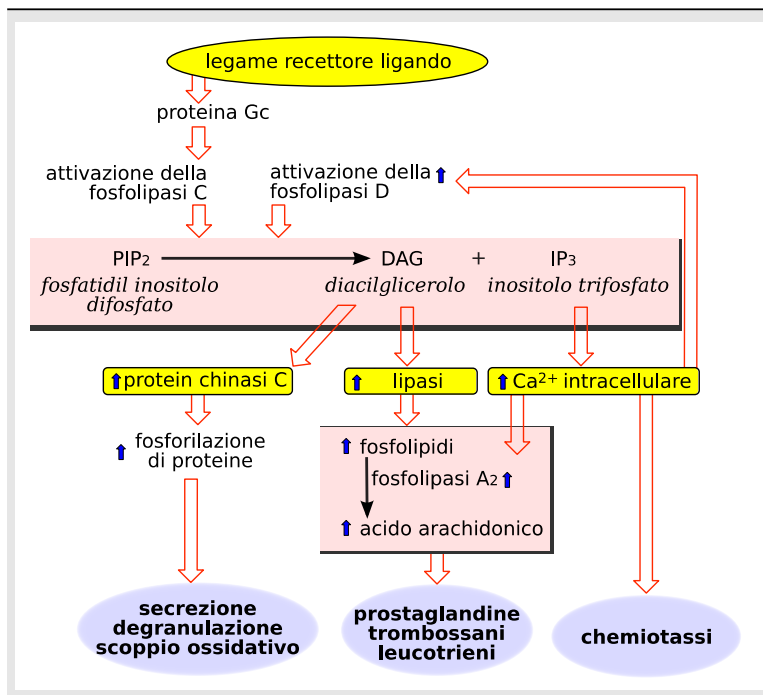


Figura 7.20. Eventi biochimici nell'attivazione leucocitaria

Eventi principali nell'attivazione leucocitaria:

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

7.8. Flogosi: spegnimento

- ☞ 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:
 - (vedi fig. 7.21)
 - (A) la rapida conversione di AA a PG e LT (LTB₄) attraverso gli enzimi COX. LTB₄ è un potente agente chemiotattico per i neutrofili
 - (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'innescò alla risoluzione con la generazione di LX (LXA₄) che inibisce l'ulteriore reclutamento di granulociti neutrofili
- ☞ 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 TNF α ,
- ☞ In seguito 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
- ☞ Alla fine di una risposta infiammatoria acuta, macrofagi e linfociti lasciano il sito di infiammazione attraverso il drenaggio linfatico, stimolati da LX

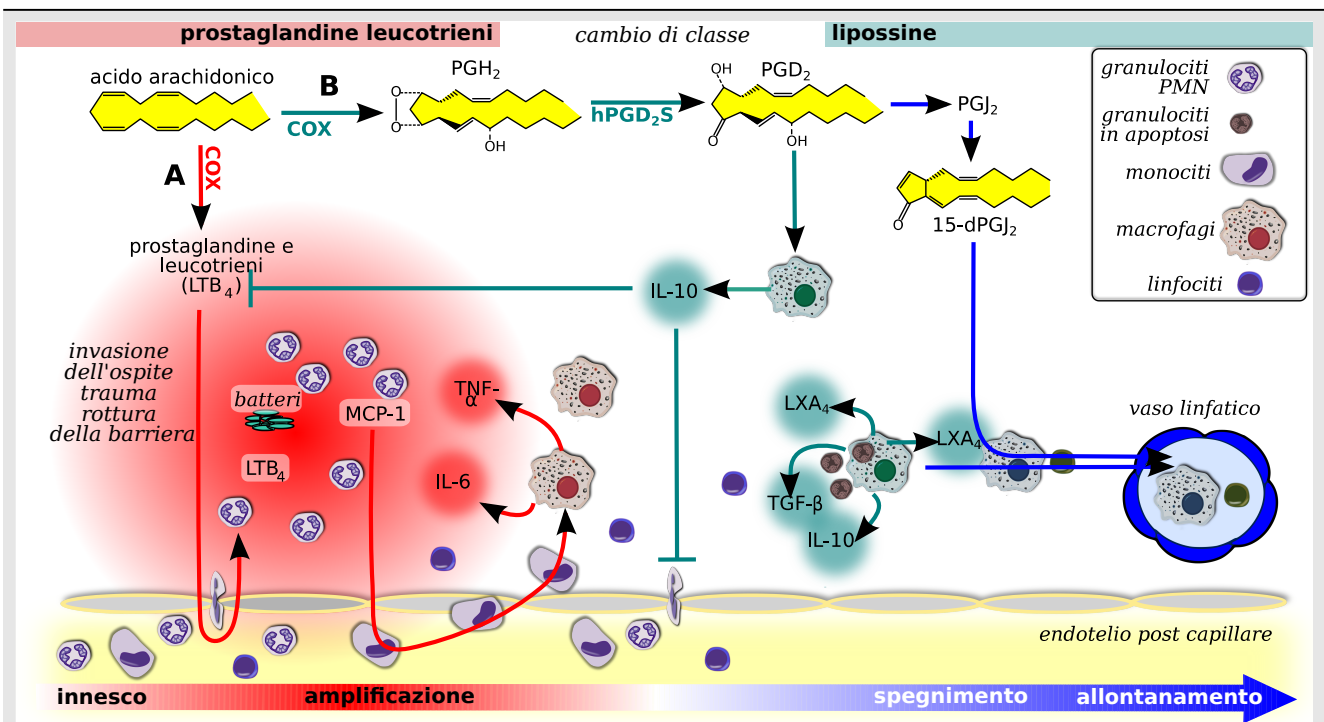



Figura 7.21. Flogosi innesco spegnimento. Liberamente tratto da Haworth (2007). AA: acido arachidonico; COX: ciclo-ossigenasi; hPGD₂S: human PGD₂ sintasi; IL: interleuchine; LT: leucotrieni; LX: lipossine; MCP-1: monocyte chemotactic protein; PG: prostaglandine; TGF- β : tissue growth factor; TNF: tumour necrosis factor


7.9. Flogosi e neoplasie

 Lo sviluppo delle masse neoplastiche 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:

- sono necessari fattori di crescita (o prodotti autocrini del tumore stesso)
- la massa tissutale non può eccedere 1 mm in diametro senza neo-angiogenesi e neo-linfangiogenesi, rimodellamento della matrice extra-cellulare da parte di cellule infiammatorie
- questi fenomeni attengono alla flogosi/riparazione

7.9.1. 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

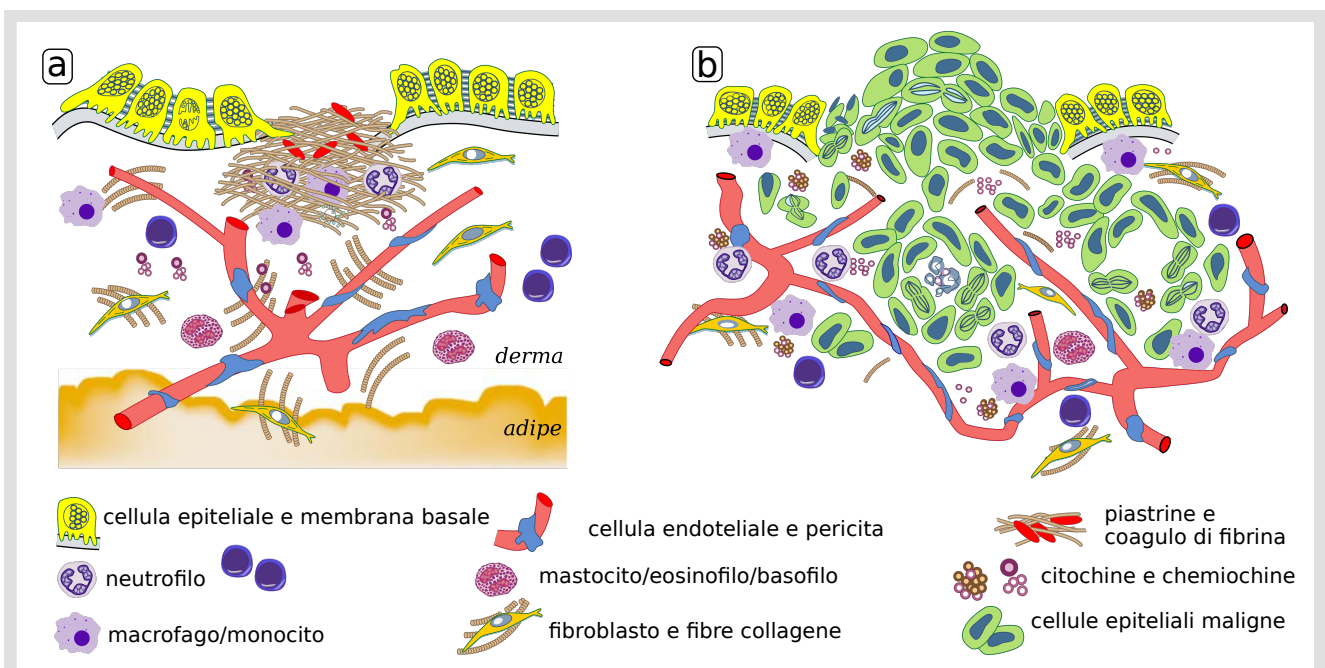


Figura 7.22. Flogosi e metastasi. Liberamente tratto da Coussens (2002). a) normale riparazione di una ferita, b) carcinoma invasivo

Metastasi e chemiochine

- Durante lo sviluppo 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 lo stabilirsi in siti a distanza dove le cellule maligne formano foci metastatici
- Il blocco dei recettori per le chemiochine attenua la diffusione metastatica in sistemi sperimentali

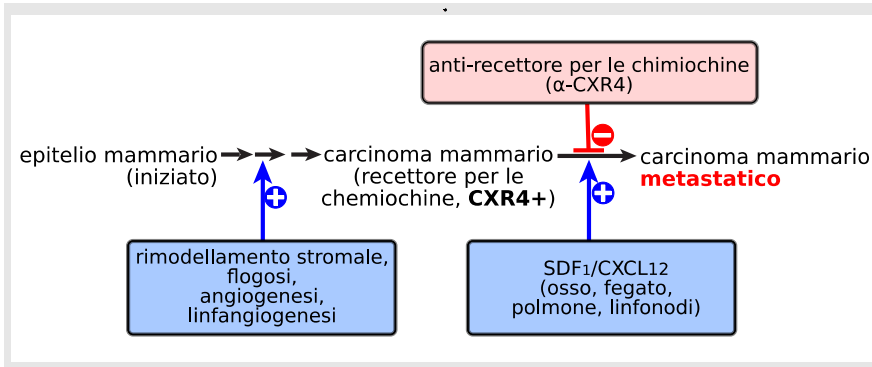


Figura 7.23. Citochine infiammatorie e metastasi. Liberamente tratto da Coussens (2002)

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
- neoplasie che producono poche citochine o una preponderanza di citochine anti-infiammatorie limitano la risposta infiammatoria e vascolare, con una conseguente scarsa crescita tumorale
- neoplasie che producono citochine pro-infiammatorie in abbondanza inducono uno stato infiammatorio accentuato che favorisce la neo-angiogenesi e quindi la crescita espansiva del tumore

7.10. 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

flameez.com

mef.hr/Patologija

wiki/File:Capillary.svg

wikipedia/commons/2/2f/capillary_TEM.jpg

visitato il 27/10/2009

visitato il 20/01/2008

visitato il 07/05/2013

visitato il 07/05/2013

accessibile il 30/05/2013

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

accessibile il 07/05/2013

accessibile il 07/05/2013

