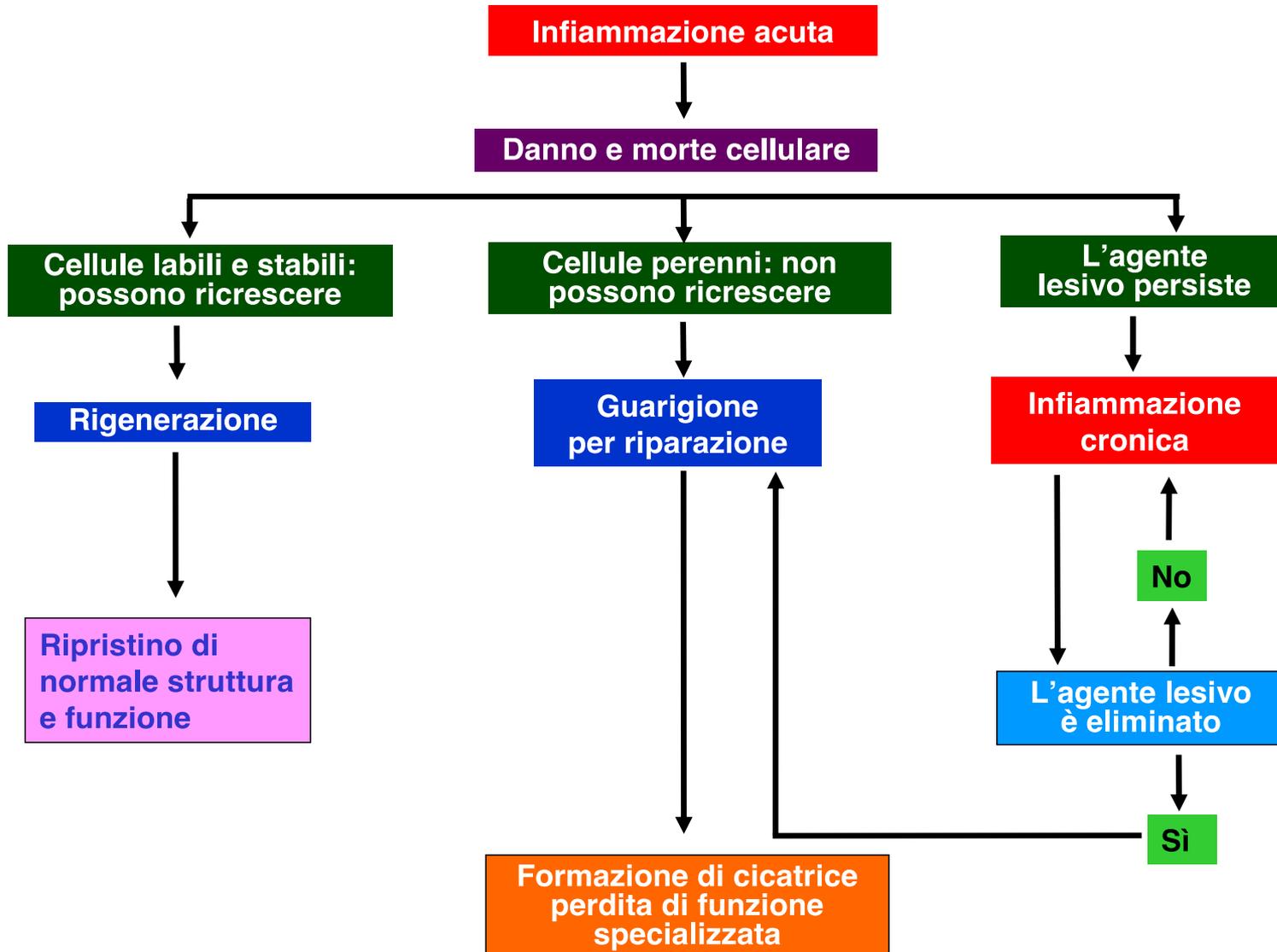


ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

1.GUARIGIONE

Rigenerazione

Qualche volta
rigenerazione

**Riparazione
(cicatizzazione- fibrosi)**

e
riparazione
coesistono

2.CRONICIZZAZIONE



RISOLUZIONE dell'agente che ha prodotto il danno e rigenerazione del tessuto danneggiato con recupero funzionale.

Poca distruzione tissutale.

Ruolo importante della fagocitosi e apoptosi.

- (1) ritorno alla normale permeabilità vascolare;
- (2) drenaggio del fluido edematoso e delle proteine nel sistema linfatico
- (3) o tramite pinocitosi nei macrofagi;
- (4) fagocitosi dei neutrofilo apoptotici e
- (5) fagocitosi dei detriti necrotici; e
- (6) eliminazione dei macrofagi
- (7) Diminuzione dei mediatori chimici proinfiammatori e prevalenza di quelli antinfiammatori (lipossine e resolvine, IL-10 e TGFbeta).

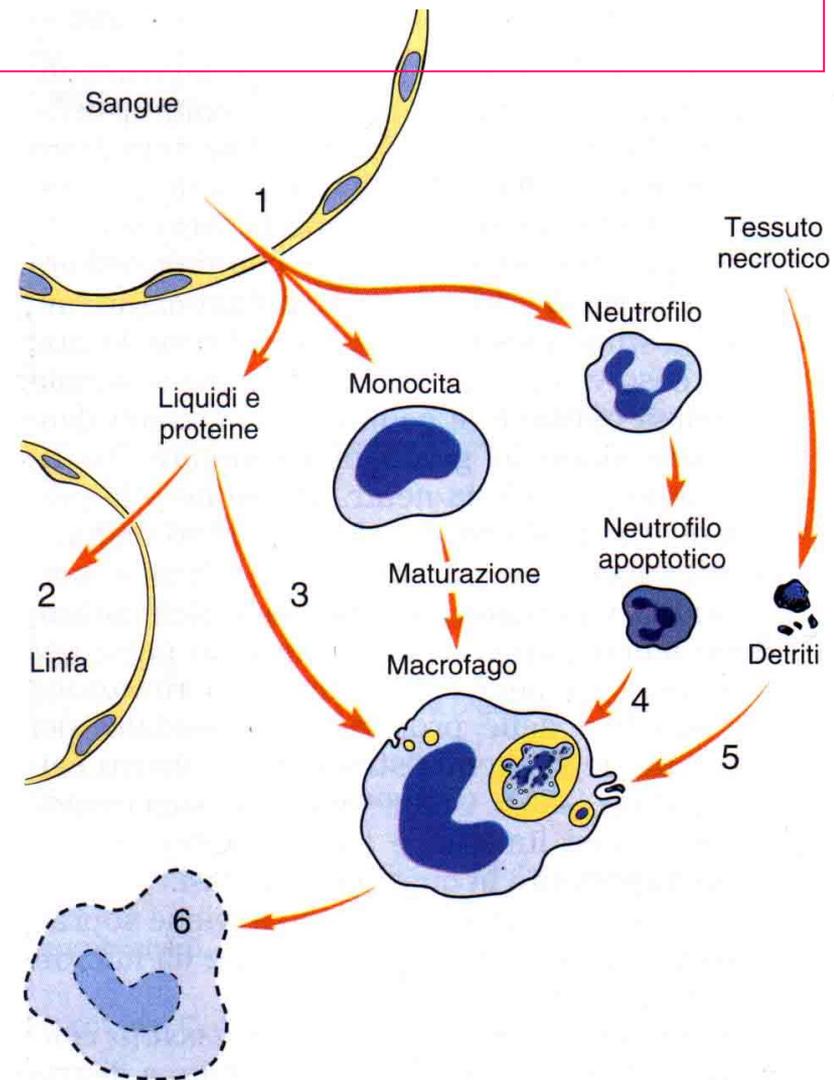
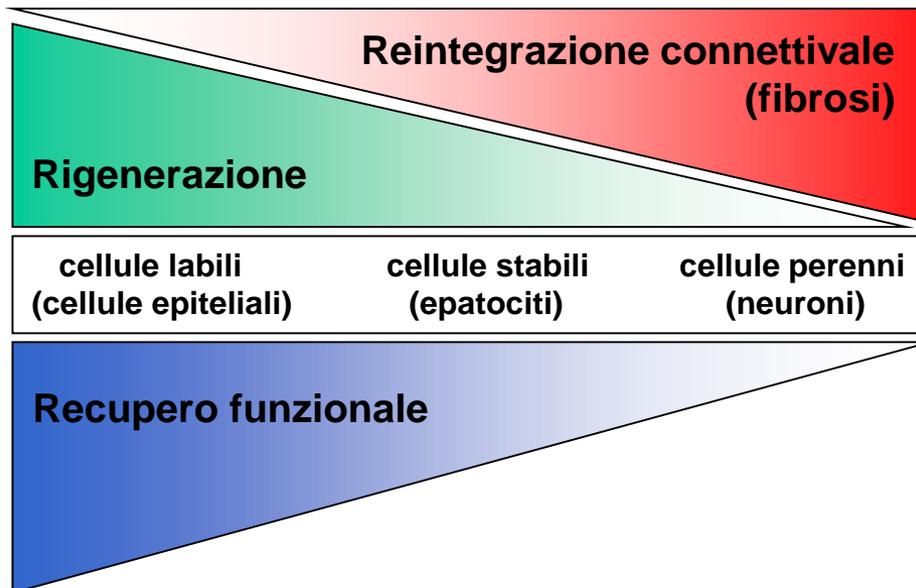


Figura 3.25. Risoluzione dell'infiammazione: (1) ripristino

Il processo di guarigione: rigenerazione versus reintegrazione connettivale



La **rigenerazione** consiste nel ripristino delle cellule funzionali del tessuto danneggiato attraverso la loro proliferazione.

La **reintegrazione connettivale (Riparazione con fibrosi)** consiste nella sostituzione delle cellule funzionali danneggiate con tessuto connettivo.

Il grado di **recupero funzionale** del tessuto leso dipende dal rapporto rigenerazione/reintegrazione connettivale, che a sua volta dipende dall'entità del danno e dal potenziale rigenerativo delle cellule danneggiate.

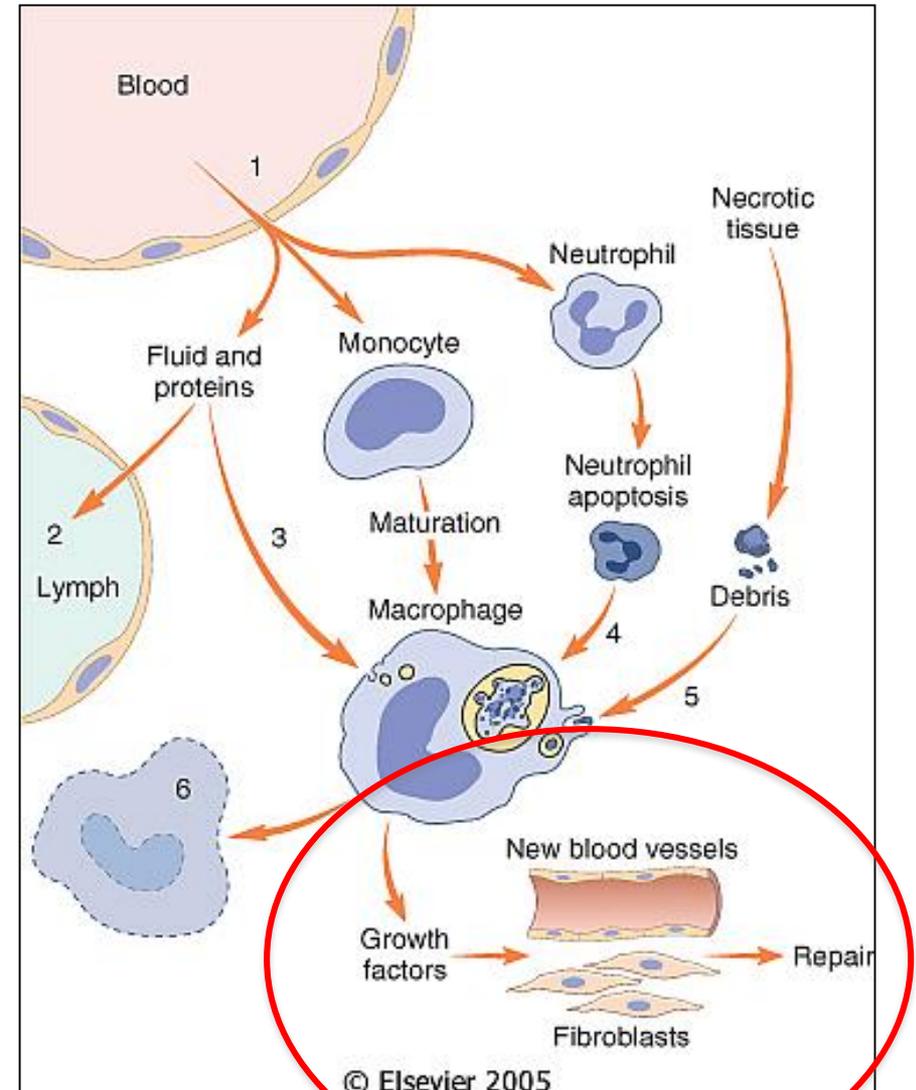
Riparazione -Quando

1. Il tessuto non ha o ha scarsa capacità rigenerativa
2. C'è abbondante distruzione tissutale e necrosi
3. Persiste l'essudato
4. L'infiammazione cronicizza
6. Coesistono altre patologie (es. ischemia, diabete)

Eventi nella terminazione dell'infiammazione con **RIPARAZIONE:**

- (1) ritorno alla normale permeabilità vascolare;
- (2) drenaggio del fluido edematoso e delle proteine nel sistema linfatico
- (3) o tramite pinocitosi nei macrofagi;
- (4) fagocitosi dei neutrofili apoptotici e
- (5) fagocitosi dei detriti necrotici; e
- (6) disimpegno dei macrofagi.

I macrofagi producono anche fattori di crescita che iniziano il successivo processo di riparazione.



Un esempio di guarigione: le ferite cutanee

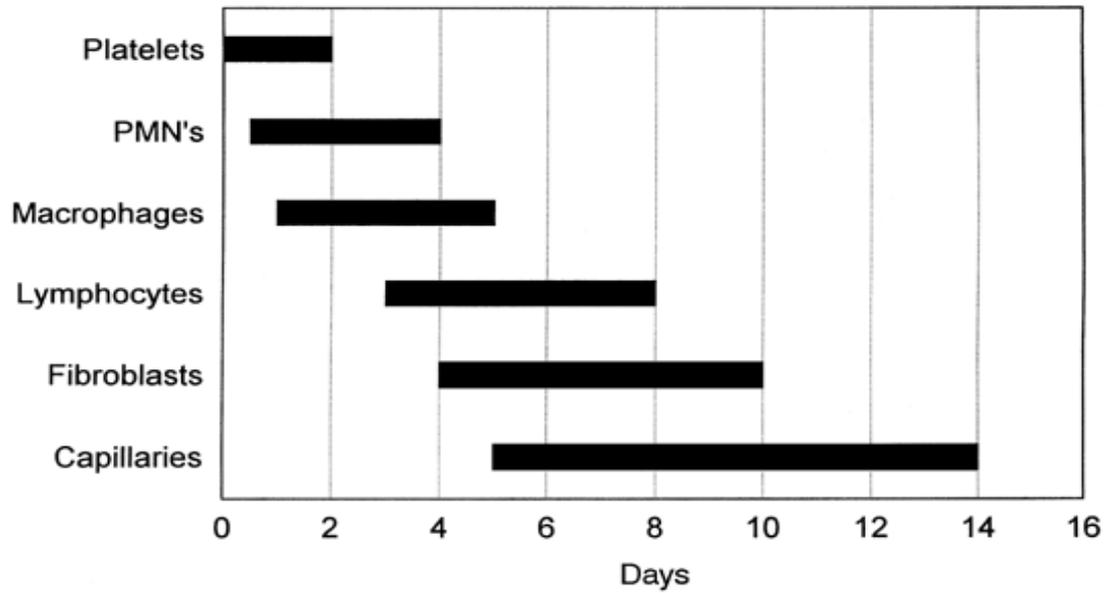
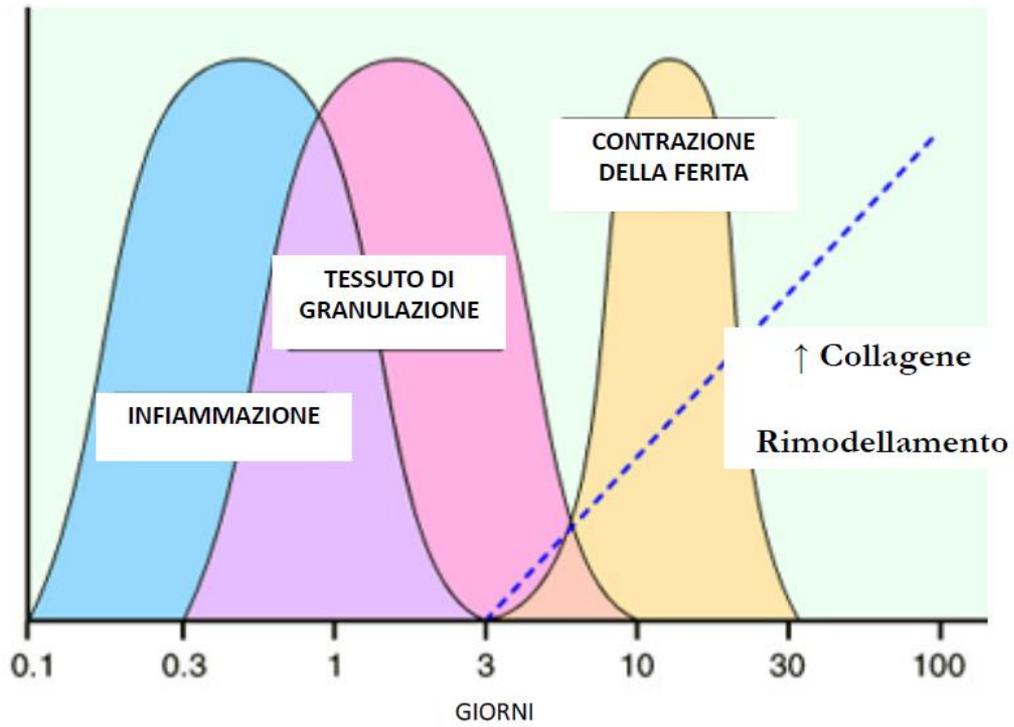
La guarigione delle ferite è una combinazione ordinata di eventi rigenerativi e riparativi, che ripristina il tessuto danneggiato

Il processo di guarigione

Le 3 FASI PRINCIPALI DEL PROCESSO DI GUARIGIONE:

1. Fase infiammatoria ed emostasi
2. Fase proliferativa con formazione di tessuto di granulazione e angiogenesi
3. Fase di rimodellamento e cicatrizzazione





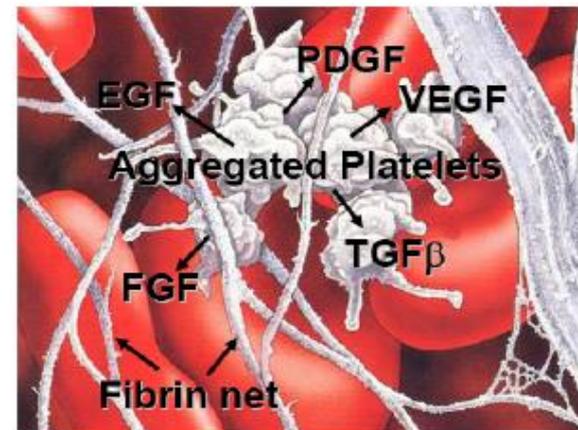
1. Fase infiammatoria ed emostasi

- **Caratterizzata dall'emostasi e dall'infiammazione e dall'inizio della migrazione degli elementi epiteliali**
- **Il suo obiettivo è di limitare il danno tessutale:**
 - **Fermando il sanguinamento**
 - **Impermeabilizzando la superficie della ferita**
 - **Rimuovendo tessuti necrotici, corpi estranei e batteri**

EMOSTASI

Le maglie di fibrina forniscono anche l'impalcatura per l'adesione e proliferazione delle altre cellule coinvolte nel processo di guarigione:

- **Cellule endoteliali**
- **Cellule dell'infiammazione**
- **Fibroblasti**



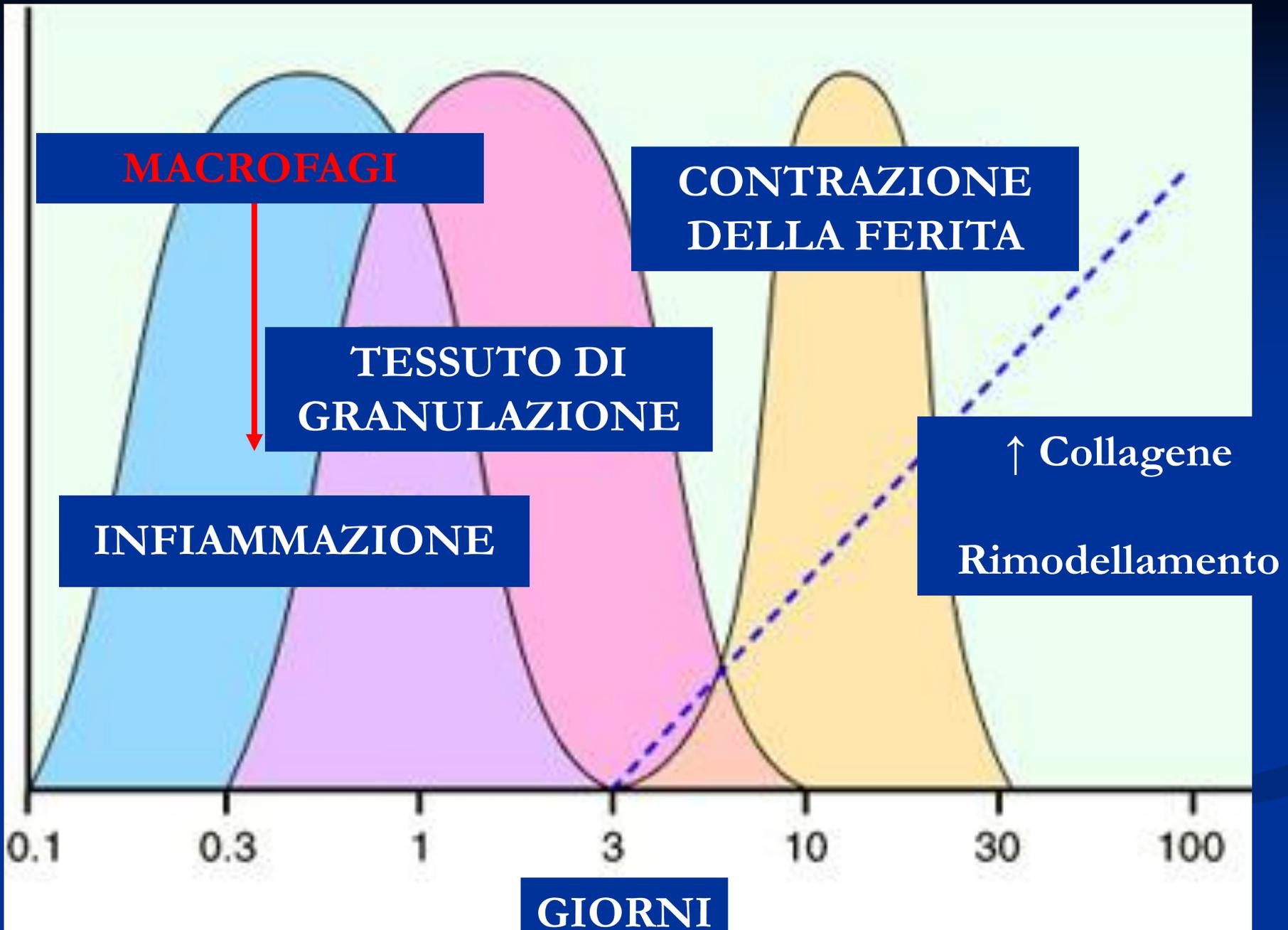
INFIAMMAZIONE

- **La serotonina secreta dalle piastrine e l'istamina secreta dai mastociti aumentano la permeabilità vascolare.**
- **Fase cellulare dell'infiemmazione: accumulo di PMN e macrofagi.**

I macrofagi producono enzimi proteolitici, secernono collagenasi proseguendo gli eventi colliquativi.

Secernono inoltre fattori di crescita che stimolano la proliferazione dei fibroblasti, la secrezione di collagene e l'angiogenesi.

Coordinano l'iniziale sviluppo del tessuto di granulazione.



2. FASE PROLIFERATIVA

Quando la fase dell'emostasi e dell'infiammazione acuta si stanno concludendo, si inizia a creare una matrice ricca di fattori per il proseguimento degli eventi di riparo.

Inizia la fase PROLIFERATIVA della guarigione, che incomincia 2-3 giorni dopo il trauma e si protrae per circa 2-4 settimane.

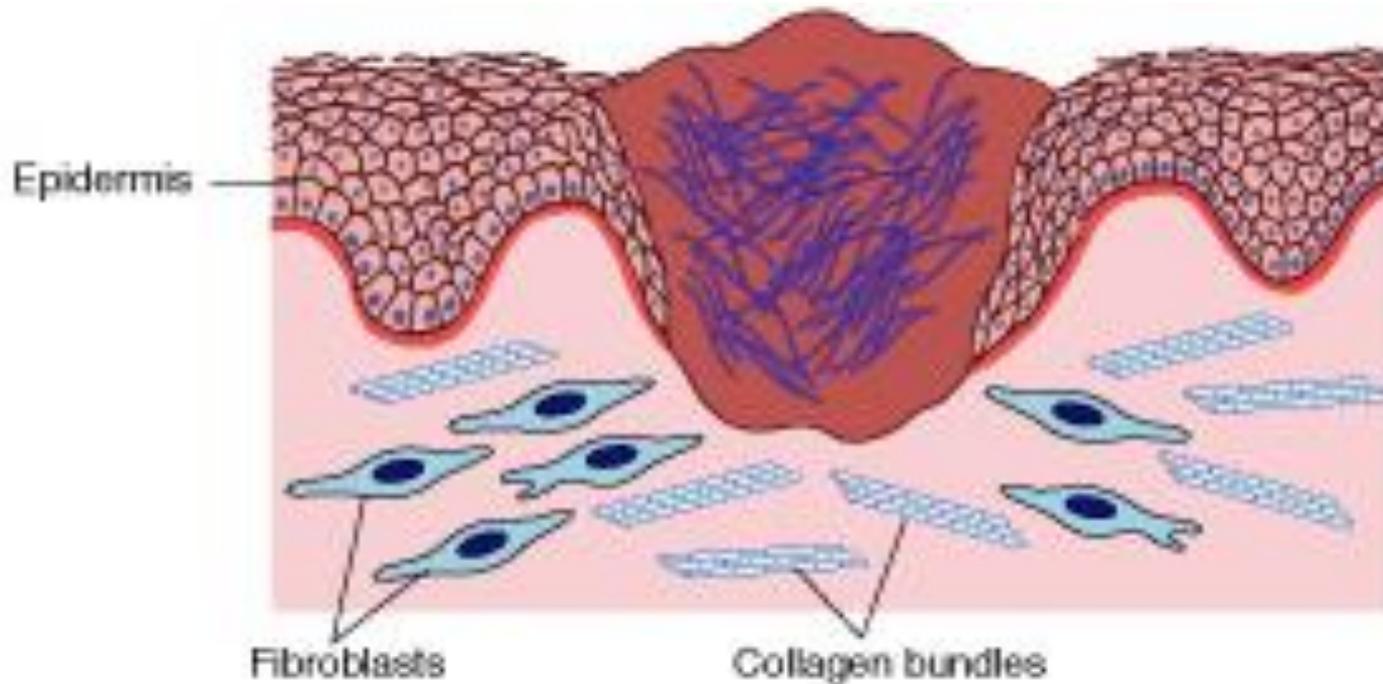
Caratterizzata dal **TESSUTO DI GRANULAZIONE**

Composto da:

- Macrofagi
- Fibroblasti
- Fibre collagene, fibronectina, acido ialuronico
- Fitta rete di microcapillari

Il tessuto di granulazione

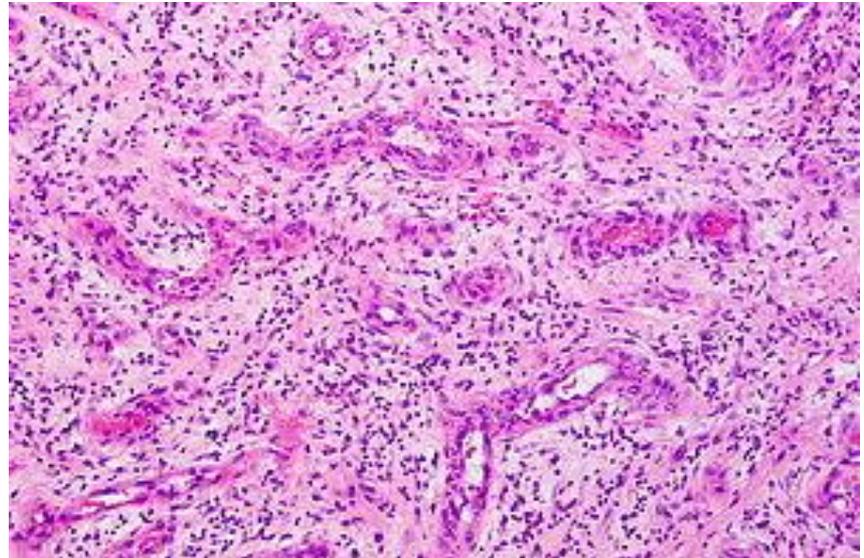
I fibroblasti stimolati dai macrofagi secernono grandi quantità di collagene e fibronectina che costituiscono una matrice tridimensionale per lo scorrimento di nuovi vasi (angiogenesi) e del nuovo epitelio.



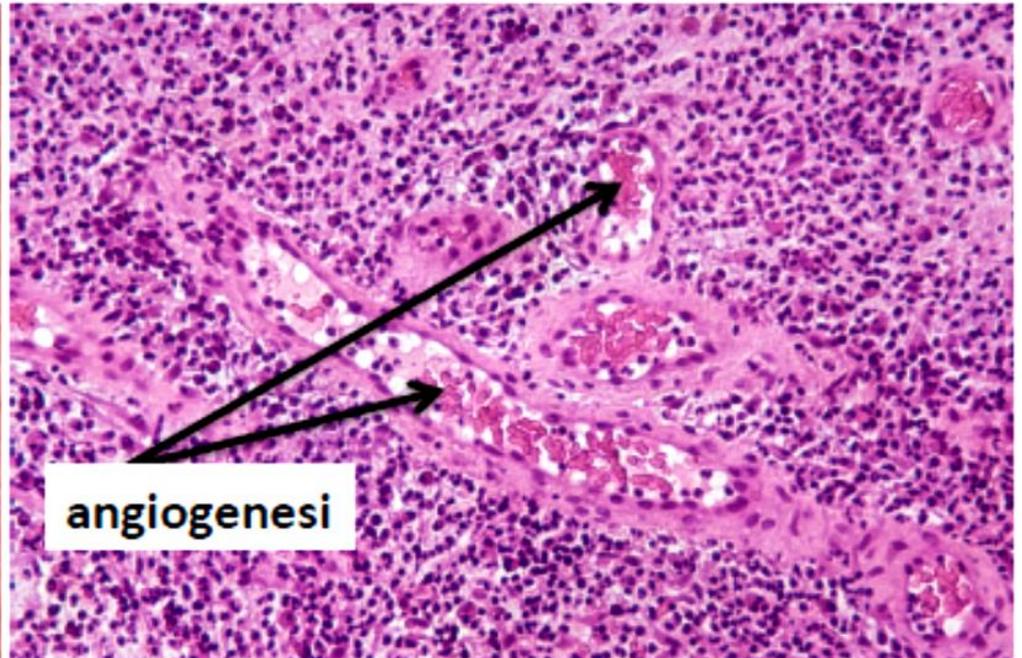
Il tessuto di granulazione

È ricchissimo di micro-capillari derivanti dalle cellule endoteliali originarie dai vasi pre-esistenti e dal sangue periferico (cellule endoteliali progenitrici circolanti).

Ha la funzione di portare ossigeno, nutrienti, fattori di crescita, anticorpi, necessari al proseguimento degli eventi di riparo.

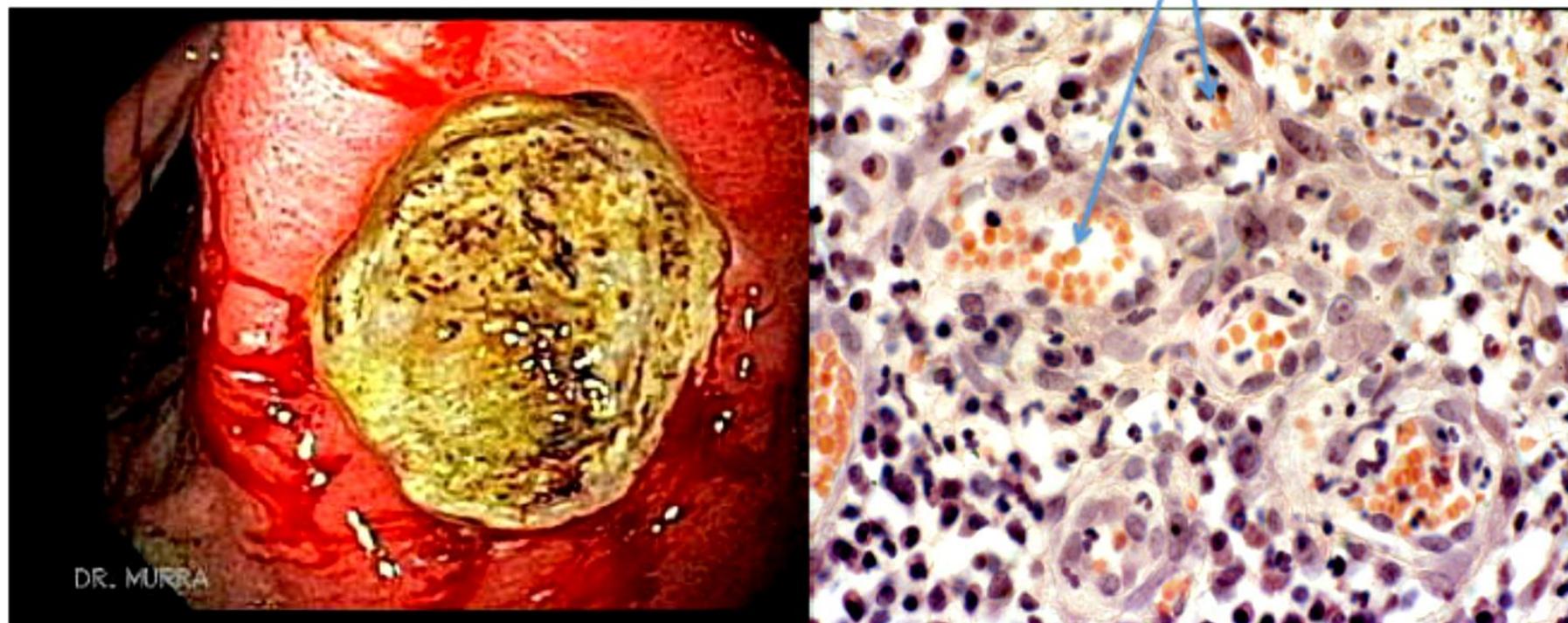


Tessuto di granulazione  cicatrice



Tessuto granulazione in un'ulcera

Nuovi vasi



ANGIOGENESI

È necessaria per il proseguimento degli eventi di riparo

Viene stimolata da diverse citochine:

- FGF (fattore di crescita dei fibroblasti)
- TGF- α , TGF- β (fattore di crescita trasformante)
- TNF- α (Fattore di necrosi tumorale)
- **VEGF** (Fattore di crescita dell'endotelio vascolare)

È stimolata dall'ipossia, dalla fibronectina e dall'acido ialuronico che si trovano in grande quantità a livello del letto della ferita

Il processo di guarigione

Le 3 FASI PRINCIPALI DEL PROCESSO DI GUARIGIONE:

1. Fase infiammatoria ed emostasi
2. Fase proliferativa con formazione di tessuto di granulazione e angiogenesi
3. Fase di rimodellamento e cicatrizzazione



RIMODELLAMENTO

La matrice provvisoria di fibrina viene progressivamente sostituita dal tessuto cicatriziale



I fibroblasti, con il progredire del processo di guarigione, vengono stimolati a produrre collagene, elastina e glicoproteine che rimpiazzano la matrice provvisoria di fibrina e iniziano a formare la cicatrice.

Rimodellamento

- Inizia dopo circa tre settimane dell'insulto e può durare anche molti mesi
- La matrice provvisoria, contenente molte proteine provenienti dal sangue (fibrinogeno, fibronectina, vitronectina, trombospondina) lascia il posto ad una matrice costituita da collagene III, poi rimpiazzato da collagene I molto più resistente alla trazione.
- La matrice si rimodella anche grazie all'azione combinata di enzimi che degradano e stabilizzano la matrice: azione contrapposta di MMP (degradano) e TIMP (inibiscono la degradazione)
- I capillari vengono in parte riassorbiti
- Si forma una cicatrice definitiva poco cellularizzata, ma dotata di ottima resistenza alla tensione. Se questo processo procede lentamente o in modo incompleto la cicatrice resta fragile e suscettibile a rotture.

Le cellule più importanti nella fase del Rimodellamento sono i Fibroblasti e Miofibroblasti

- Fibroblasti: le cellule più abbondanti del connettivo. Producono la ECM.
- Miofibroblasti: cellula simile al fibroblasto ma con capacità contrattili (varie origini: da MSC, da fibroblasto). Contrazione delle ferite.
- Vengono reclutati e indotti a proliferare da citochine e prodotti di degradazione della matrice.

Riepitelizzazione

Inizia già nelle prime ore dopo la ferita

Segue sempre un'ordinata sequenza di eventi:

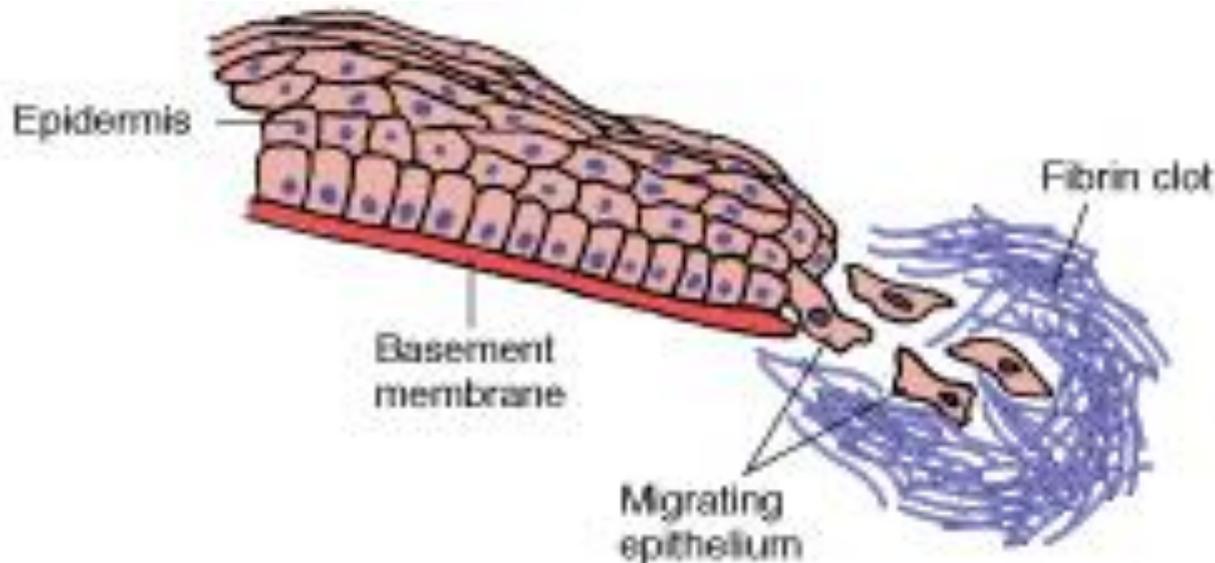
- Mobilizzazione**
- Migrazione**
- Mitoi**
- Differenziamento cellulare**

Le cellule che intervengono nella fase di Riepitelizzazione sono i Cheratinociti

- La cellula più abbondante nell'epidermide
 - Formano i 5 strati (nascono nella parte più profonda dell'epidermide e salgono fino alla superficie dove poi si sfalderanno).
1. strato basale o germinale
 2. strato spinoso o "del Malpighi"
 3. strato granuloso
 4. strato lucido
 5. strato corneo o di sfaldamento

RIEPITELIZZAZIONE

I follicoli piliferi presenti sono la principale fonte di cheratinociti ad alta potenzialità rigenerativa. Nelle fasi di riparo e rigenerazione, la migrazione dei cheratinociti dai margini della ferita o dai follicoli piliferi rappresenta l'evento fondamentale.



RIEPITELIZZAZIONE - MOBILIZZAZIONE

I cheratinociti presenti nei tessuti circostanti la lesione:

- Cambiano morfologia**
- Si appiattiscono**
- Si distaccano dalle cellule circostanti e dalla membrana basale**

RIEPITELIZZAZIONE - DIFFERENZIAZIONE

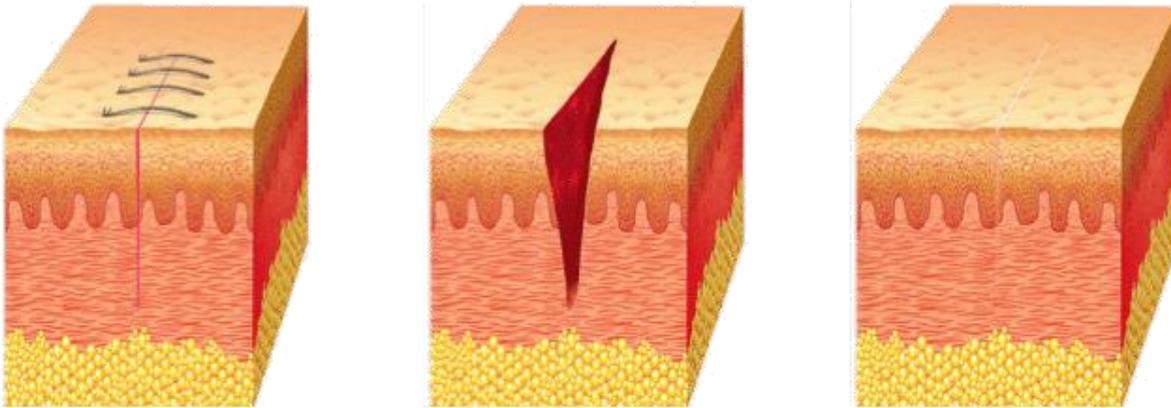
Quando i cheratinociti hanno ristabilito la continuità dell'epitelio al di sopra della ferita, riprendono i normali processi differenziativi

Cellule basali in attiva mitosi → Cheratinociti differenziati

TIPI DI GUARIGIONE

- 1. Per prima intenzione**
- 2. Per seconda intenzione**

Prima intenzione



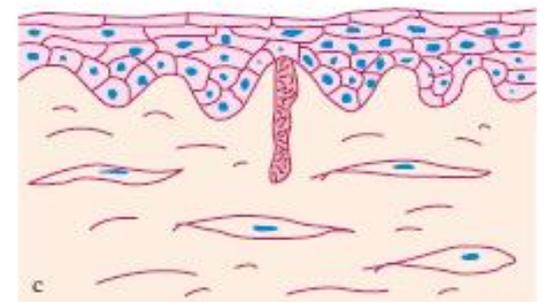
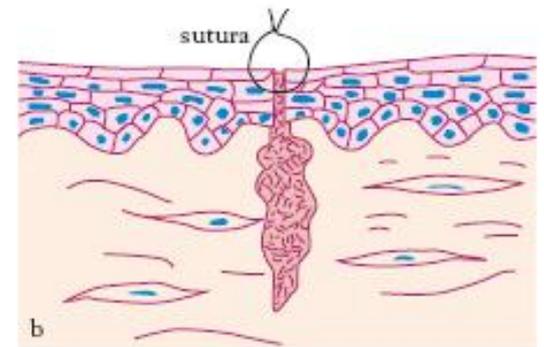
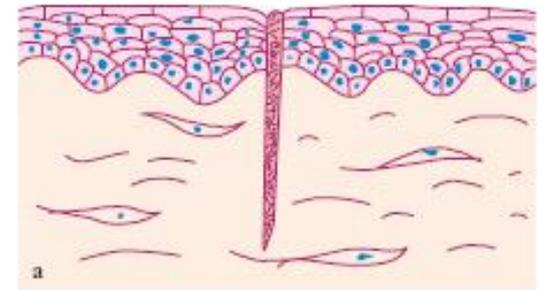
I margini della ferita sono uniti (sutura chirurgica)

La lesione è asettica.

Rigenerazione efficace. Tessuto di granulazione poco esteso

Contrazione scarsa/assente

Tempi rapidi. No cicatrice o cicatrice molto piccola



A

Primary Intention



Seconda intenzione

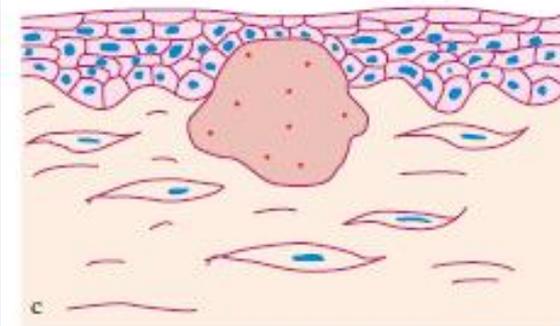
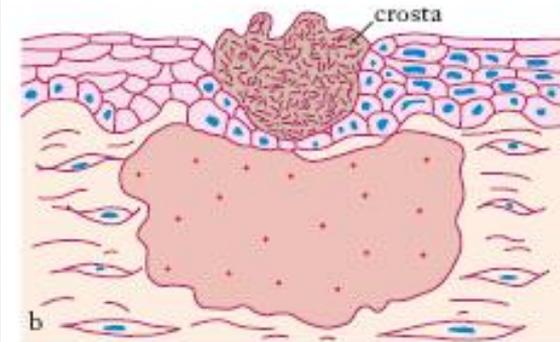
- La ferita è ampia e aperta
- La distruzione tissutale è abbondante e interessa epidermide e derma.
- L'abiente della ferita rimane in uno stato infiammatorio finchè non inizia il processo di riepitelizzazione
- Abbondante tessuto di granulazione
- Si forma cicatrice ampia che tende a contrarsi (retrazione cicatriziale)



Figure 2B. Note the appearance of healthy granulation tissue after application of negative pressure therapy.



Figure 2D. Granulation tissue has almost covered the bones.



Cicatrizzazione patologica

Cicatrizzazione eccessiva

- **Cicatrici ipertrofiche**
- **Cheloidi**

Cicatrice ipertrofica



Arrossata (iperemica)

Cordone in rilievo

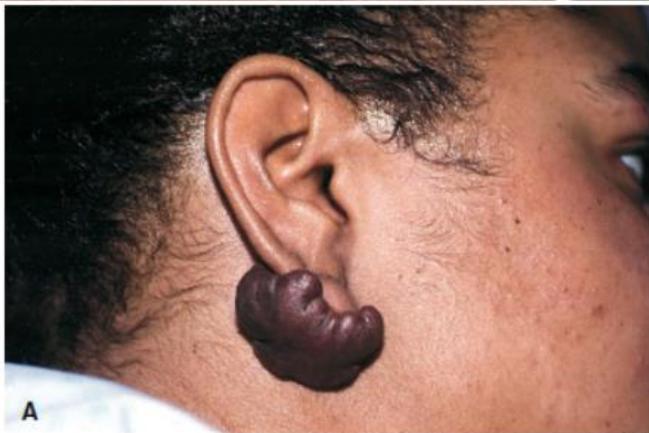
Reversibile

ALTA PRODUZIONE DI GLICOSAMINOGLICANI CHE
CAUSA IPERIDRATAZIONE (turgore-volume)

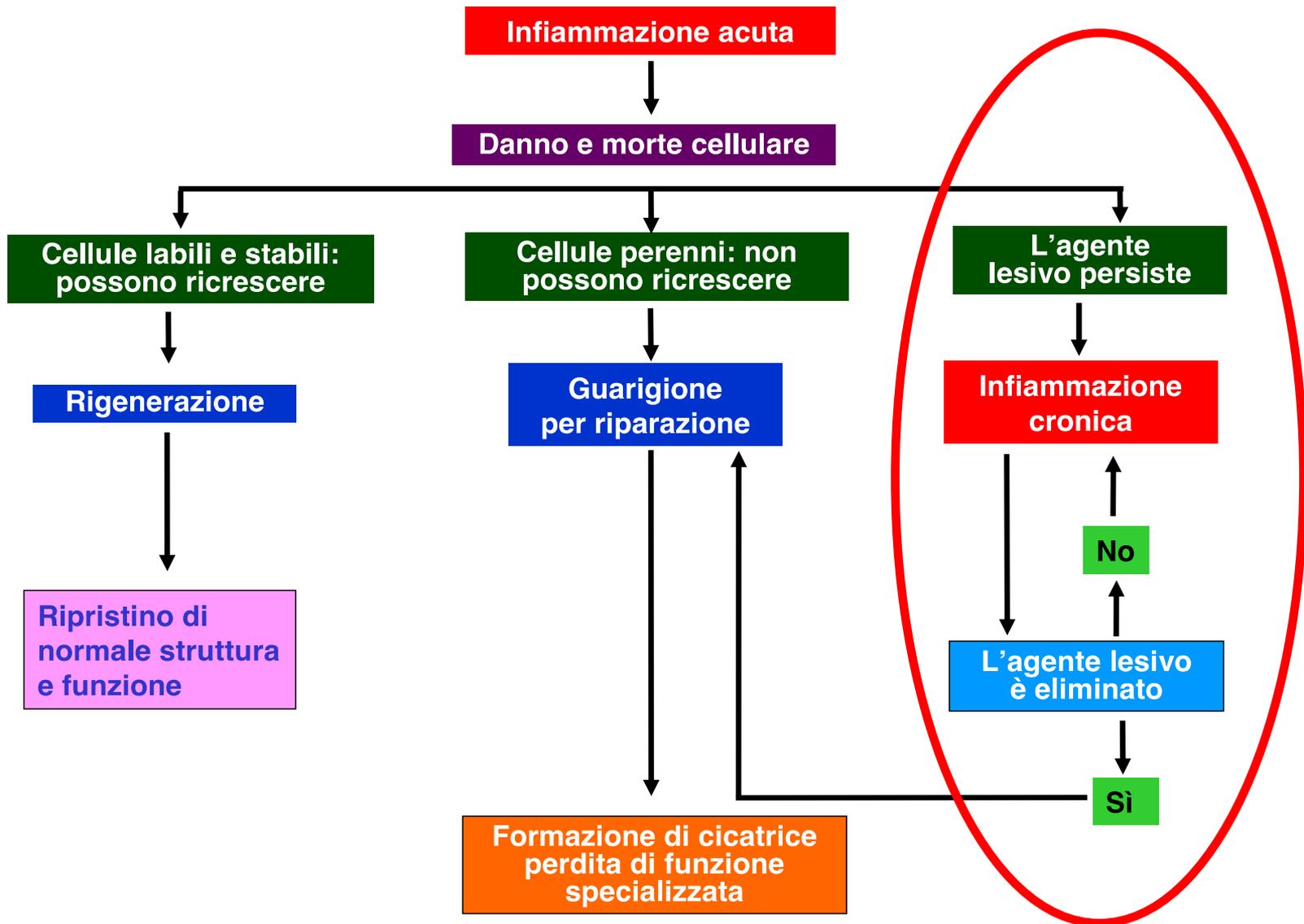
Alterato rapporto Collagene, aumentano il tipo III e V

Cheloidi

- Cicatrici esuberanti.
- Si chiamano così perché la crescita procede con formazione di strutture ramificate, simili a chele.
- Si sviluppano in risposta a traumi della cute (es. chirurgia) o a seguito di eventi patologici (es. ustioni, infiammazioni).
- Raramente regrediscono.
- Patogenesi:
 - eccesso di fibroblasti e miofibroblasti
 - squilibrio tra produzione e degradazione della matrice



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

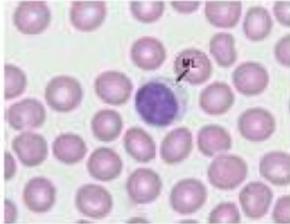


Infiammazione cronica

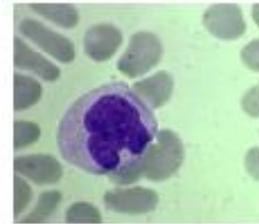
Risposta infiammatoria di durata prolungata, in cui i fenomeni infiammatori e demolitivi procedono contemporaneamente a tentativi di guarigione

Nelle infiammazioni croniche c'è un infiltrato di cellule mononucleate

- Linfociti/plasmacellule



- Macrofagi



La percentuale relativa varia da caso a caso

ISTOFLOGOSI



quadro in cui compaiono
infiltrato infiammatorio di cellule mononucleate
distruzione tissutale
riparazione

Classificazione delle infiammazioni croniche

CLASSIFICAZIONE CLINICA

- Infiammazioni croniche come conseguenza di un'infiammazione acuta non risolta (es. infiammazioni suppurative persistenti)
- Infiammazione croniche da patogeni resistenti alla distruzione o da particelle inerti non eliminabili
- Infiammazioni croniche da reazioni autoimmuni

Inflammation Cronica: PATOGENESI

1) Può fare seguito ad un episodio infiammatorio acuto protratto nel tempo: l'infiammazione purulenta

-per mancata eliminazione dell'agente eziologico

-favorita dalla presenza di fattori interferenti con i processi di riparazione

(frammenti ossei in focolai piogeni: osteomielite cronica)

-rappresenta la tipica evoluzione di molti processi acuti se sussistono alterazioni immunologiche a carico della risposta cellulo-mediata (malattia granulomatosa cronica) o della risposta umorale (agammaglobulinemia)

Inflammation Cronica: PATOGENESI

- 2) Può essere determinata da episodi acuti ricorrenti

-risoluzione temporanea seguita dal ripetersi di altri episodi
(ulcera peptica; colite ulcerosa)

Istologia

Concomitanza di quadri infiammatori acuti canonici e di processi riparativi.

Progressiva deposizione di tessuto collagene con evoluzione verso quadro di fibrosi diffusa.

Inflammatione Cronica: PATOGENESI

- 3) Può esordire sin dall'inizio con caratteristiche tipiche dei processi cronici

-da agenti intracellulari a bassa virulenza ma resistenti alla eliminazione per fagocitosi, in grado di indurre una risposta immunitaria specifica (con frequente evoluzione granulomatosa) (batteri: tubercolosi, lebbra, sifilide, miceti: aspergillosi)

-protratta esposizione a sostanze tossiche sia di origine esogena (reazioni da corpo estraneo; esposizione ad asbesto e silice) che di origine endogena (aterosclerosi, epatite alcoolica-cirrosi etilica)

-reazioni autoimmuni a lenta evoluzione (artrite reumatoide, lupus eritematoso, tiroidite di Hashimoto, tiroidite di Graves, epatite virale)

- Può esordire sin dall'inizio con caratteristiche tipiche dei processi cronici

Istologia

Assenza o quasi di una vera e propria fase acuta

Presenza di rilevante danno tissutale immunomediato

Infiltrato cellulare di tipo mononucleato (linfociti e monociti)

Coesistenza di processi riparativi con evoluzione fibrosa

Le interazioni macrofago/linfocitarie nell'inflammatione cronica

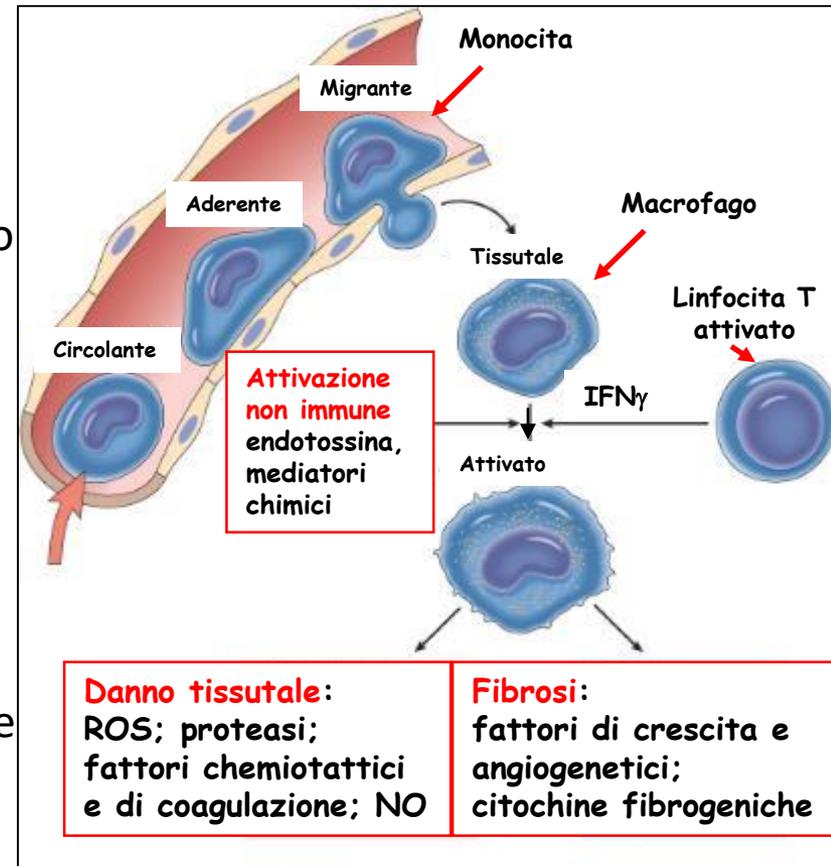
Le interazioni **macrofago-linfocitarie** sono alla base del meccanismo che provoca l'inflammatione cronica:

Macrofagi e linfociti si attivano a vicenda tramite la produzione di citochine :

il macrofago produce **IL-1** e **TNF** e attiva il linfocita;
il linfocita attivato produce **IFN- γ** e attiva il macrofago

Entrambi, quando attivati, producono mediatori chimici come:

- **NO**, metaboliti **reattivi dell' O_2** , **proteasi** che provocano danno tissutale
- **Citochine** e **fattori chemiotattici** che provocano l'afflusso di cellule
- **Fattori di crescita** che determinano la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di collagene e l'angiogenesi



IN ALCUNI TIPI DI INFIAMMAZIONI CRONICHE
MACROFAGI E LINFOCITI SI ORGANIZZANO
A FORMARE LESIONI CHIAMATE GRANULOMI

DEFINIZIONE DI GRANULOMA:

Lesioni di tipo cronico costituite da cellule infiammatorie mononucleate, tendenzialmente a disposizione concentrica

Infiemmazione Granulomatosa

IL GRANULOMA è UNA LEZIONE INFIAMMATORIA CRONICA ARRICCHITA IN CELLULE MONONUCLEATE.

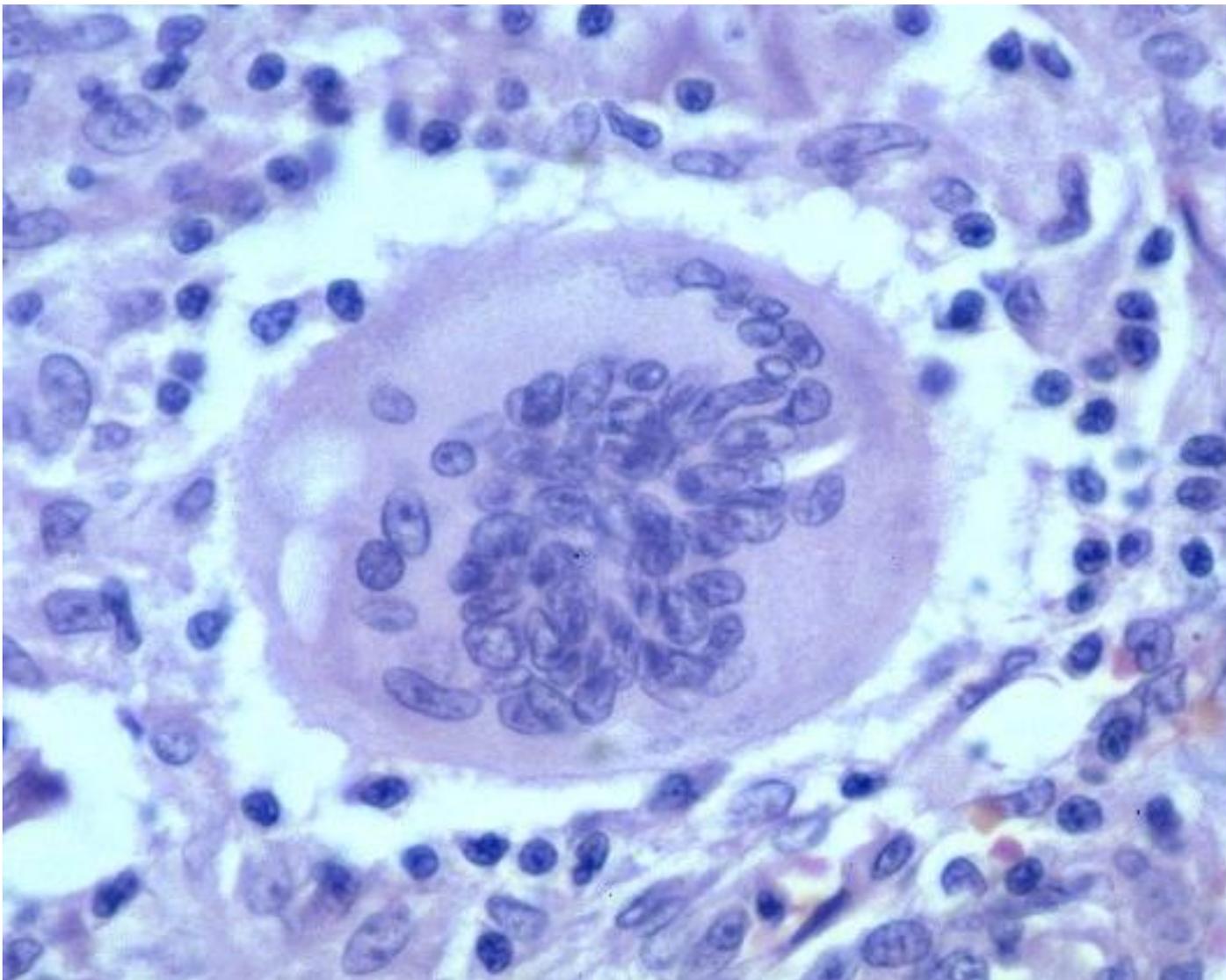
E' un aggregazione di macrofagi che assumono un aspetto di cellula epiteliale (**cellule epitelioidi**) e formano noduli che possono avere dimensioni di millimetri. Nella maggioranza dei casi le cellule epitelioidi sono circondate da **linfociti**.

Frequentemente le cellule epitelioidi si fondono in cellule giganti multinucleate (fino a 20 nuclei) che si localizzano alla periferia o al centro del granuloma.

I granulomi più vecchi presentano fibroblasti e tessuto connettivo che circonda il granuloma.

Le aree di infiammazione granulomatosa vanno incontro a NECROSI

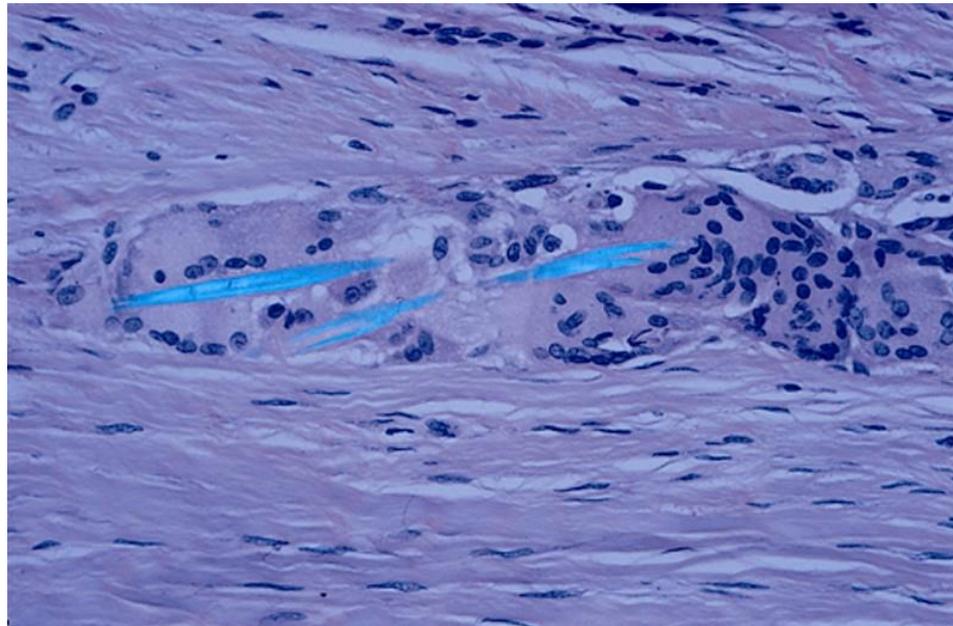
Cellule giganti



Granuloma da corpo estraneo (granuloma non immunologico)

Materiale relativamente inerte, come talco o materiale di sutura, scarsamente solubile e non capace di stimolare una risposta infiammatoria, con dimensioni tali da NON consentire fagocitosi.

Il corpo estraneo viene circondato dalle cellule epitelioidi e cellule giganti e quindi isolato.



Infiammazioni granulomatoze su base immunitaria

Tubercolosi

Mycobacterium Tuberculosis

Lebbra

Mycobacterium Leprae

Sifilide

Treponema pallidum

Granuloma di tipo immunologico

Particelle insolubili che stimolano una risposta immunitaria cellulo-mediata:

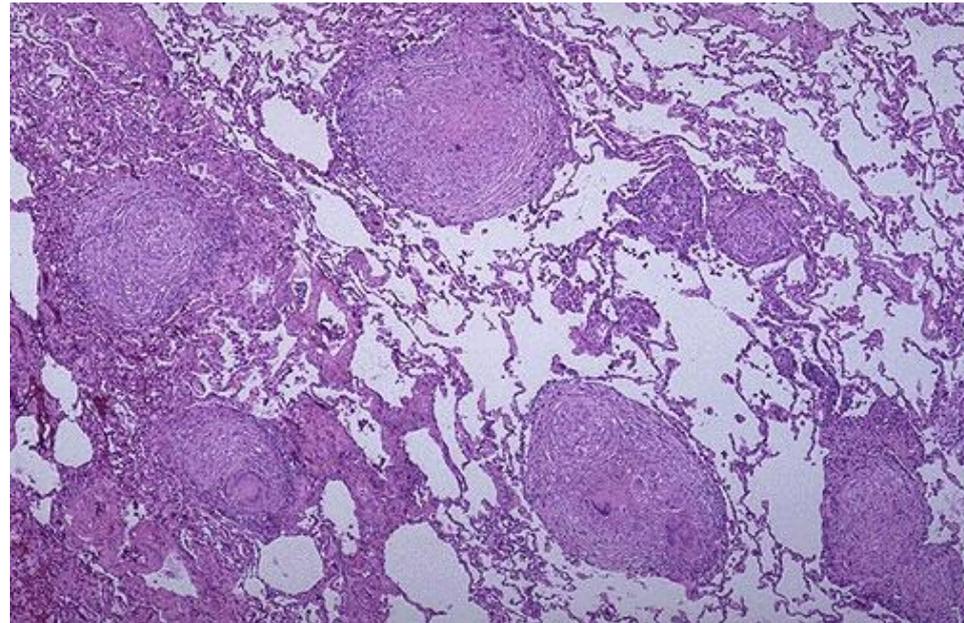
- 1) fagocitosi da parte del macrofago e **presentazione dell' antigene** ai **linfociti T**
- 2) attivazione dei lin. T, produttori **TNF, IL-2 e INF-g**



diapadesi
dei monociti

Espansione
dei linf.T

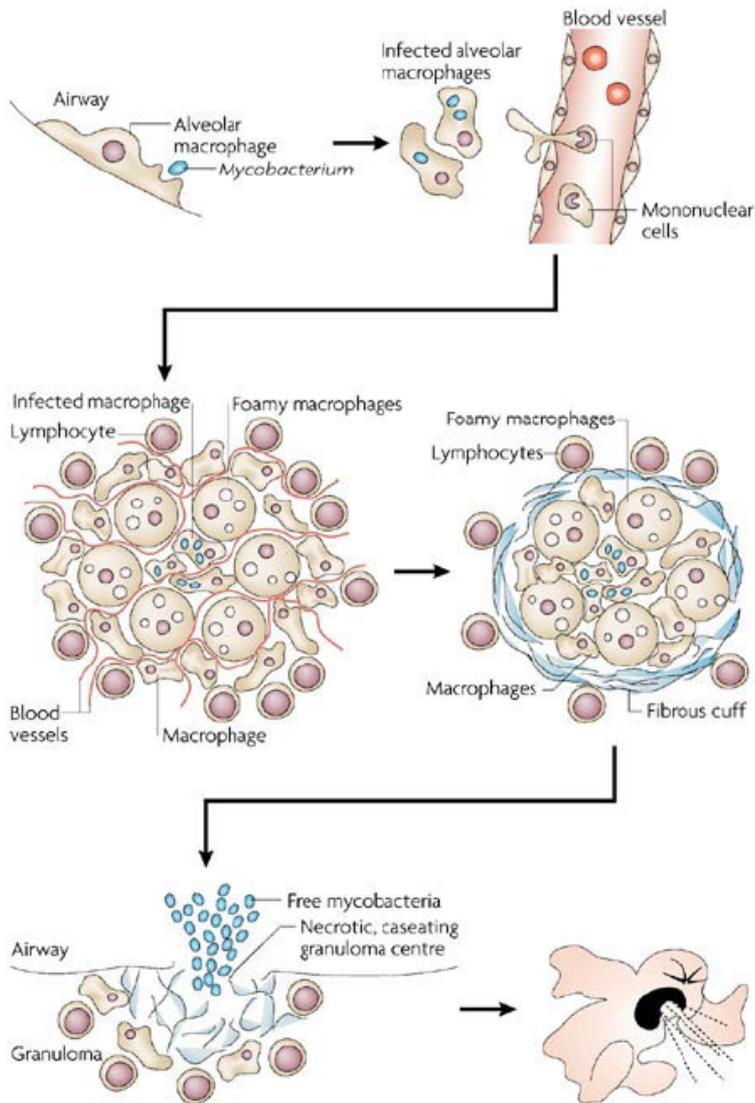
Trasformazione
dei macrof. in cellule
epitelioidi e giganti



Caratteristica dei granulomi immunologici

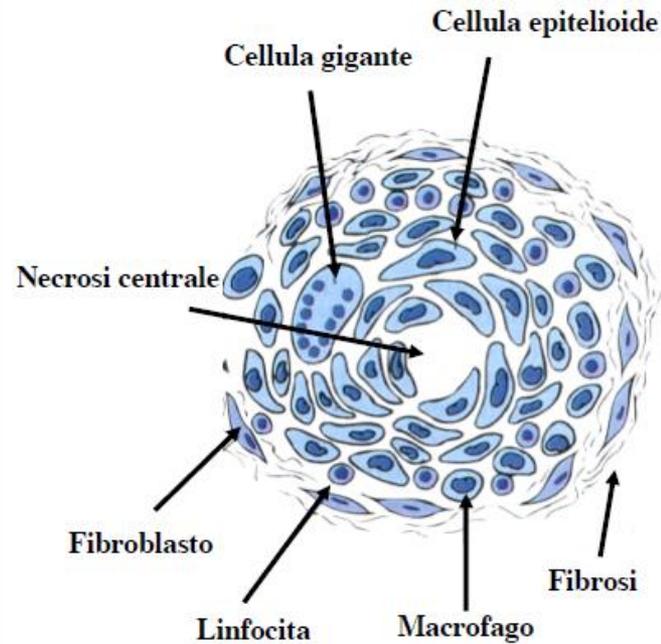
- Necrosi tissutale, che al taglio a fresco ha un aspetto biancastro: **necrosi caseosa**
- L' area di necrosi caseosa occupa il centro del granuloma
- Alla periferia si trova infiltrato linfocitario (linfociti T CD4+)
- Esempio di granuloma immunologico: il **granuloma tubercolare**

Sviluppo del granuloma tubercolare

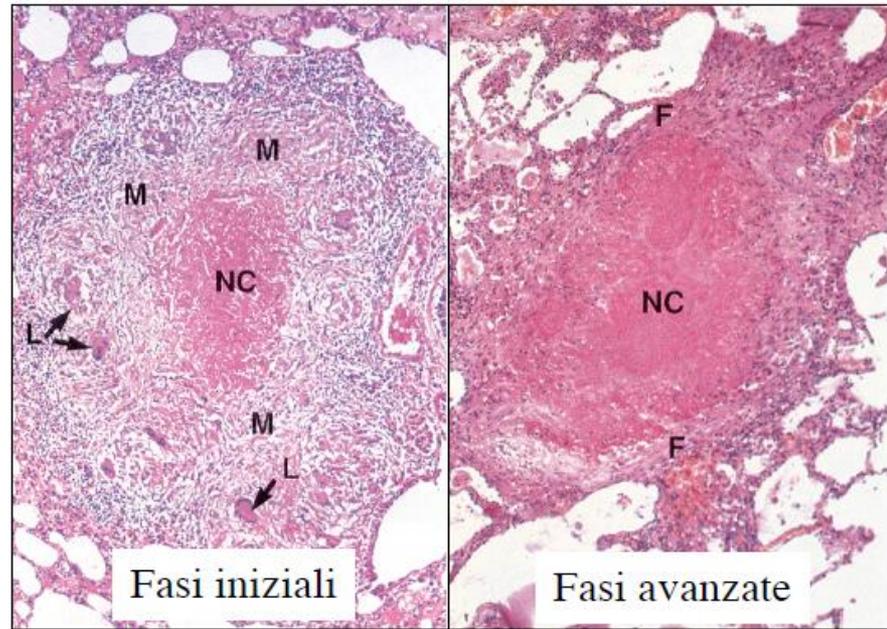


- I bacilli sono inalati (dose infettiva un singolo batterio)
- I batteri sono fagocitati dai macrofagi alveolari
- Una risposta infiammatoria locale recluta altri macrofagi
- Si forma un granuloma composto da macrofagi infetti circondati da cellule epitelioidi-macrofagi, un anello di linfociti ed una capsula fibrosa
- il granuloma va incontro a necrosi caseosa, si rompe e diffonde nelle vie aeree

Struttura di un granuloma



Tubercolosi polmonare



M = macrofagi
NC = necrosi caseosa

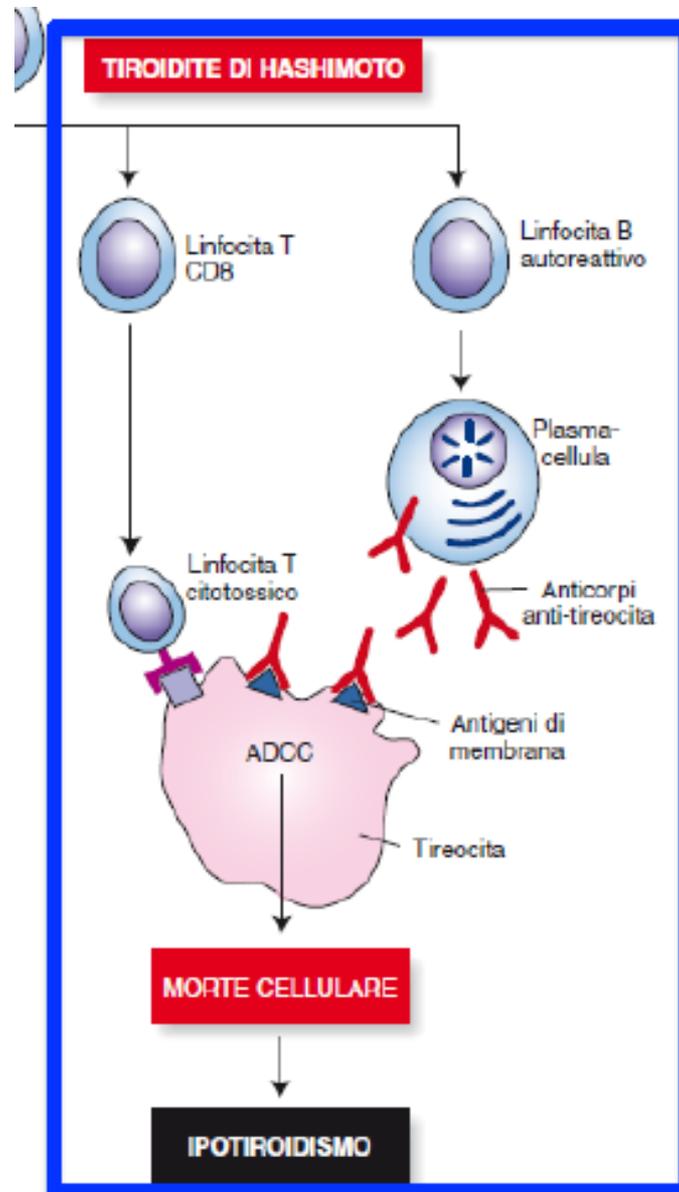
L = cellule di Langhans
F = fibroblasti

Infiammazione cronica

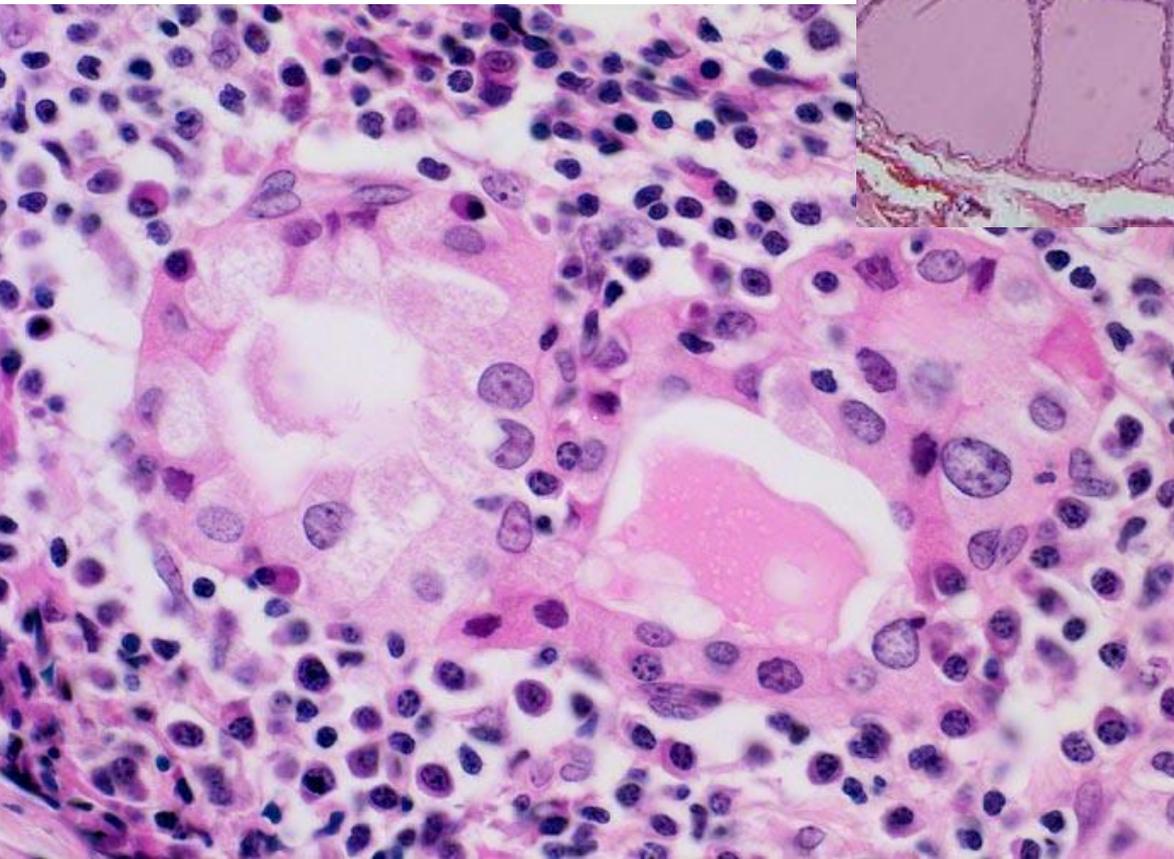
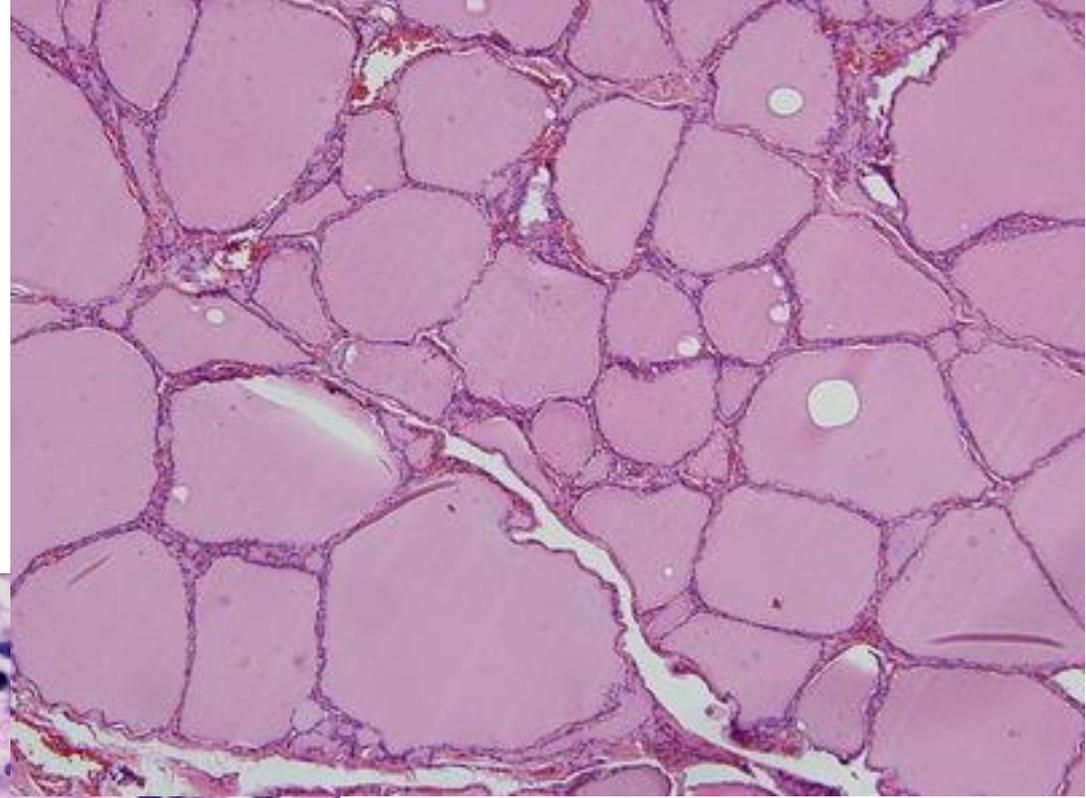
Classificazione delle infiammazioni croniche

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- Infiammazioni croniche suppurative
- Infiammazioni croniche granulomatose
- Infiammazioni croniche autoimmuni (Infiltrato linfocitario)



Tiroide normale



Hashimoto (con
linfociti e plasma
cellule)

Tiroidite di Hashimoto

