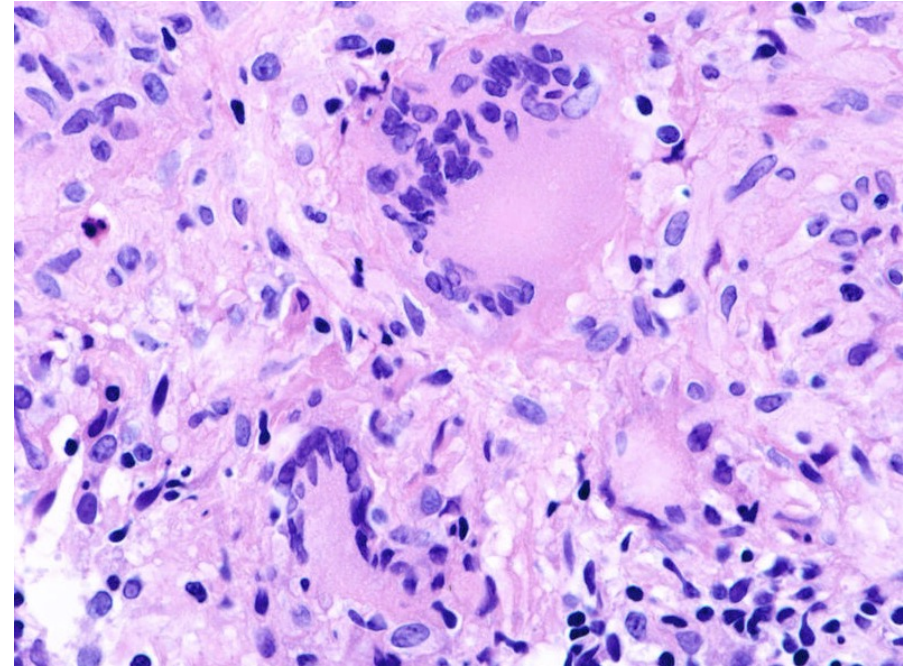


# **Infiammazione CRONICA**

**Maurizio Romano, PhD**  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
Via A. Valerio, 28  
Tel: 040-3757316  
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)



**DANNO BATTERICO, CHIMICO, TERMICO, MECCANICO**

**Infiammazione acuta**  
(reazione vascolare; reazione cellulare)

**Prima linea  
di difesa**

→ Eliminazione dell' agente dannoso e del tessuto danneggiato → **Guarigione**

Agenti persistenti o ricorrenti →  
Danno persistente / ripetuto

**Infiammazione cronica**  
Reazione immunitaria; reazione da corpo estraneo

**Seconda linea  
di difesa**

Citochine

Anticorpi

Accumulo di monociti / macrofagi  
linfociti; fibroblasti

Neoangiogenesi

Identificazione → Isolamento → Eliminazione dell' agente dannoso → **Guarigione**

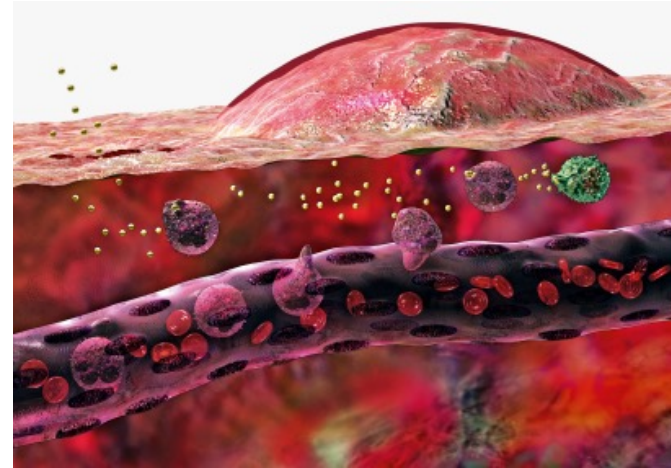
Protezione / danno locale

# Inflammation

## Inflammation CRONICA

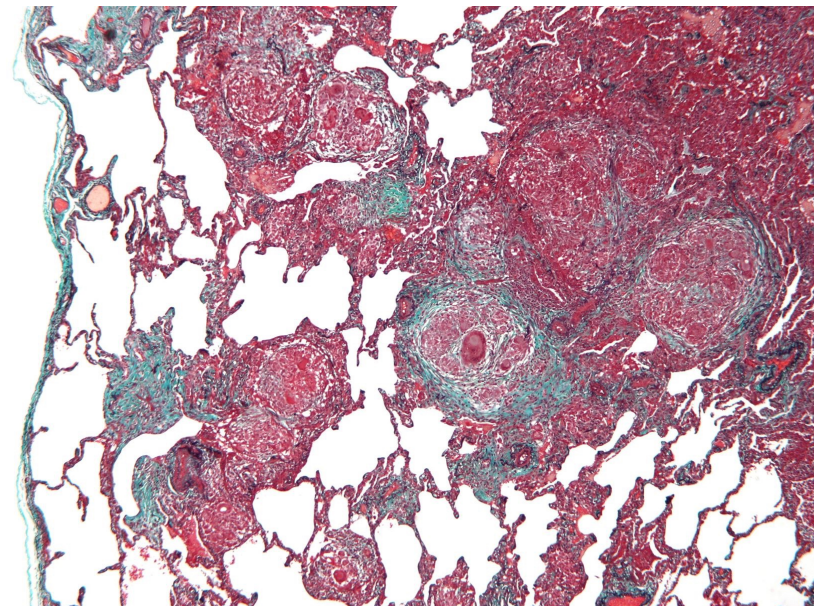
### Inflammation acuta (angioflogosi)

- Prevalenza dei fenomeni vascolari-essudativi
- Migrazione dei leucociti (**neutrofili** +++) nell'interstizio



### Inflammation cronica (istoflogosi)

- Può rappresentare il seguito di quella acuta oppure può essere un evento a se stante.
- Prevalenza alterazioni tissutali.
- Migrazione di leucociti mononucleati (**macrofagi** +++; **linfociti**) nell'interstizio. Possibile presenza di **fibroblasti** ed **eosinofili**.



# CAUSE dell'Infiammazione CRONICA

## Stimoli persistenti

- a) **Materiali esogeni insolubili e non degradabili (esempio: biossido di silicio, cheratina, materiale di sutura, impianti di protesi, ecc.).**
- b) **Materiali endogeni tossici non degradabili (esempio: cristalli di urato, frammenti ossei, materiale necrotico, ferritina / emosiderina, ritenzione di secreti ghiandolari).**
- c) **Microrganismi difficilmente eliminabili per:**
  - resistenza agli antibiotici;
  - resistenza alla fagocitosi;
  - parassitismo endocellulare;
  - deficit della fagocitosi;
  - immunodeficienze primarie;
  - terapie immunosoppressive;
  - condizioni ischemiche;
  - deficit nutrizionali;
  - malattie metaboliche (diabete);
  - particolari localizzazioni anatomiche (osso, polpa dentaria).
- d) **Cellule tumorali.**
- e) **Antigeni:**
  - Endogeni (esempio: DNA nel lupus eritematoso sistemico);
  - Esogeni (esempio: malattia da siero, glomerulonefrite post-streptococcica, nel rigetto del trapianto allogenico, dermatite da contatto).
- f) **Agenti chimici persistenti (esempio: acido cloridrico nell'ulcera peptica, etanolo nell'alcolismo cronico, contaminanti ambientali (ozono, NO<sub>2</sub>, anidride solforosa)).**
- g) **Agenti fisici persistenti (esempio: radiazioni, trasferimento di energia termica).**

## Stimoli ricorrenti

- a) **Infezioni ricorrenti da microrganismi altrimenti eliminabili (esempio: colecistite cronica, pielonefrite cronica).**
- b) **Danno ricorrente da agenti chimici e fisici.**

**Fattori ignoti (ricorrenti? persistenti?) (esempio: sarcoidosi, malattia di Crohn).**

## Inflammation Cronica: scopi

- **Facilitare l'incontro tra patogeni e elementi effettori aumentando la permeabilità vascolare e richiamando cellule effettrici (Macrofagi+++, Linfociti, Fibroblasti, Eosinofili)**
- **Delimitare area di infezione**
- **Dare inizio ai processi riparativi**

# **Caratteri generali della flogosi cronica nelle malattie**

## **1. Elevata frequenza a causa di:**

- **alta incidenza delle malattie autoimmunitarie;**
- **elevata concentrazione di contaminanti non degradabili nell'ambiente;**
- **alta incidenza di fattori dell'ospite che ritardano l'eliminazione degli agenti di malattia (diabete, alcolismo, deficit immunitari, trattamenti farmacologici, deficit nutrizionali, ecc).**

## **2. Alta incidenza di fenomeni istolesivi a causa di:**

- **persistente tossicità dell'agente di malattia non eliminabile;**
- **amplificazione dei fenomeni istolesivi dipendenti dalla persistente risposta cellulare della flogosi.**

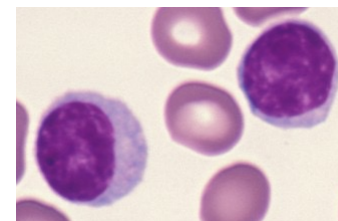
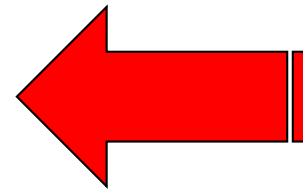
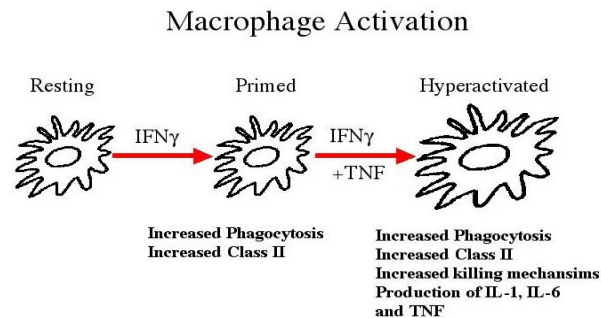
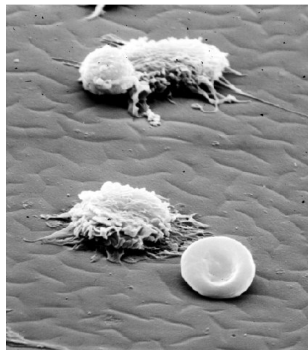
## **3. Alterazioni della struttura e della funzione d'organo a causa di:**

- **frequente distribuzione sistemica delle cause di flogosi cronica;**
- **disorganizzazione dell'architettura d'organo prodotta dai fenomeni rigenerativi associati a fenomeni riparativi a cui conseguono diffusi esiti cicatriziali ed insufficienza d'organo.**

# Elementi essenziali della flogosi cronica

- Reclutamento e attivazione del sistema del fagocita mononucleato
- Reclutamento e attivazione dei granulociti eosinofili in specifiche condizioni di flogosi cronica
- Reclutamento e attivazione delle cellule della risposta immunitaria (linfociti T e B) verso antigeni persistenti (antigeni endogeni, antigeni esogeni solubili o liberati da microrganismi)
- Generazione del tessuto di “granulazione” con i suoi elementi caratteristici (endoteli vascolari, fibroblasti, macrofagi)
- Progressiva evoluzione verso la fibrosi

## CELLULE DELL' INFIAMMAZIONE CRONICA



CELLULE IMMUNOCOMPETENTI



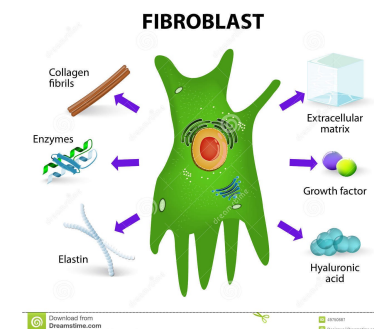
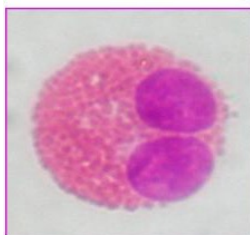
LINOCITI

CELLULE DEL CONNETTIVO



fibroblasti

EOSINOFILI



Downloaded from  
Dreamstime.com

Downloaded from  
Dreamstime.com

## Macrofagi nella flogosi cronica

Ingaggio dei recettori da parte di PAMP e/o DAMP

**PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns):** strutture condivise da diverse classi di microbi ed indispensabili per la sopravvivenza del microrganismo. Queste loro particolarità li rendono bersagli ottimali per il riconoscimento da parte dei recettori.

Es: dsRNA virali, LPS (G-) e gli acidi lipoteicoici (G+), proteine contenenti una N-formil-metionina tipica dei batteri.

**DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns):** molecole endogene prodotte o rilasciate da cellule danneggiate o morte per via della necrosi.

DAMPs possono essere il risultato di un danno cellulare di origine infettiva, non infettiva come un trauma fisico (ustioni, trami, tossine chimiche...) o ischemico.

Es: le Heat Shock Proteins (HSP), l'High-Mobility Group Box 1 (HMGB-1) proteine non istoniche ed il fibrinogeno (componente della via della coagulazione).

**Il tipo di risposta effettrice dei macrofagi quindi può modificarsi**

**nel tempo, in parallelo all'evoluzione della lesione (dal suo inizio, alla sua risoluzione).**



<p><b>Programma pro-infiammatorio</b></p> <p><b>Attivazione classica, o polarizzazione M1</b></p>	<p><b>Indotta da:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prodotti microbici (interazione LPS-TLR)</li> <li>• Citochine di Linfociti T (IFN-<math>\gamma</math> da cellule Th1)</li> </ul> <p><b>Sostanze estranee (cristalli e particolato).</b></p> <p><b>M1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• producono NO e ROS</li> <li>• iperesprimono enzimi lisosomiali (distruzione del materiale ingerito)</li> <li>• Secernono citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1, e IL-12 che stimola la differenziazione Th1)</li> </ul>
<p><b>Programma anti-infiammatorio</b></p> <p><b>Attivazione alternativa, o polarizzazione M2</b></p>	<p><b>Indotta da:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• citochine (IL-4 e IL-13 prodotte da linfociti Th2 e da altre cellule).</li> </ul> <p><b>M2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non hanno attività microbica</li> <li>• producono citochine che possono inibire l'attivazione M1</li> <li>• sono attivi nella riparazione tissutale (promozione dell'angiogenesi, attivazione di fibroblasti, e stimolazione della sintesi di collagene).</li> </ul>

## Macrofagi nella flogosi cronica

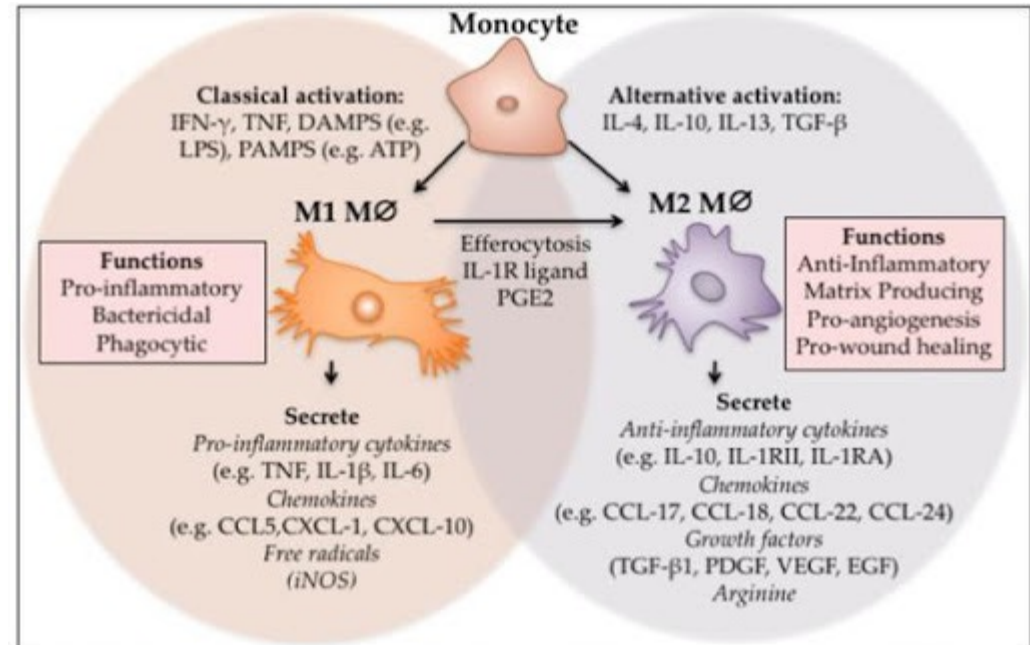


Fig. 1: Fenotipi dei macrofagi e loro funzioni durante il processo di riparazione tissutale. (Da: Hesketh M, Sahin KB, West ZE e Murray RZ: Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18: 1545-55)

# **Infiammazione Cronica: caratteristiche generali**

- **Prosecuzione della flogosi acuta per persistenza dello stimolo flogogeno o alterazioni dei normali processi di guarigione.**
- **Episodi infiammatori ricorrenti o subentranti per esposizione perdurante allo stimolo flogogeno**
- **Processo cronico a sviluppo lento indotto da stimoli persistenti, difficilmente eliminabili o che provocano risposte immunitarie abnormi**

## **Infezioni**

- **Tubercolosi**
- **Lebbra**
- **Sifilide**
- **Brucellosi**
- **Leishmaniosi**
- **Actinomicosi**
- **Micosi (criptococcosi, istoplasmosi, coccidiomicosi)**
- **Infezioni da agenti batterici non-specifici in organi particolari o in ospiti immunodeficienti**
- **Infezioni virali**

## **Malattie da deposizione di corpi estranei**

- **Silicosi**
- **Asbestosi**
- **Berilliosi**
- **Corpi estranei inerti (fili di seta, schegge, cheratina)**

## **Malattie autoimmunitarie**

- **Glomerulonefriti autoimmunitarie**
- **Artrite reumatoide**
- **Tiroidite**
- **Lupus eritematoso sistemico**

## **Malattie infiammatorie croniche ad eziologia ignota**

- **Sarcoidosi**
- **Malattia di Crohn**

## **Infiammazione Cronica aspecifica & specifica**

**L'infiammazione cronica** può essere distinta dal punto di vista morfologico in:

### **Interstiziale** (o aspecifica)

- ✓ Cronicizzazione di una flogosi acuta
- ✓ Le cause sono le stesse della flogosi acuta
- ✓ Le flogosi acute possono cronicizzarsi per la persistenza dell'agente eziologico e, quindi, dello stimolo flogogeno
- ✓ Alle caratteristiche originarie si aggiunge la riparazione, mediata dal tessuto di granulazione

### **Granulomatosa** (o specifica)

- ✓ Caratterizzate dalla formazione di granulomi
- ✓ La causa è diagnosticabile istologicamente
- ✓ Esordiscono con l'accumulo di cellule, che modifica la morfologia del tessuto, dando origine al granuloma
- ✓ L'aspetto istologico è diverso a seconda dell'agente eziologico, che agisce con un meccanismo patogenetico specifico
- ✓ Il granuloma evolve verso la sclerosi, non preceduta dal tessuto di granulazione

#### **Caratteristiche istologiche**

Cellule mononucleate: Macrofagi (cellule chiave nella risposta cronica ed in quella granulomatosa)  
Si riproducono localmente, nel sito della lesione. Producono numerose citochine, che continuano a reclutare altre cellule tra cui più macrofagi

Possono presentare l'antigene ai linfociti T, innescando reazioni di ipersensibilità),  
Linfociti e plasmacellule

Distruzione tissutale, dovuta probabilmente alle citochine prodotte localmente

Tentativi di rigenerazione e riparazione

# **Infiammazione interstiziale o aspecifica**

- **Caratterizzata da accumulo di cellule infiammatorie, linfociti sensibilizzati, plasmacellule e macrofagi che infiltrano il tessuto in maniera diffusa.**
- **Caratteristiche istologiche**
  - ✓ possibile infiltrazione di linfociti e plasmacellule
  - ✓ possibile presenza di eosinofili
- **Esempi:**
  - ✓ Infezioni virali (Epatite cronica di tipo B)
  - ✓ Malattie Autoimmuni (artrite reumatoide)
  - ✓ Malattie da intossicazione cronica (pancreatite ed epatopatia cronica alcolica)
  - ✓ Reazioni di ipersensibilità di tipo I (Asma bronchiale)
  - ✓ Reazioni di ipersensibilità di tipo IV (Dermatite da contatto, reazione alla tubercolina)
  - ✓ Ulcera gastrica
  - ✓ Rettocolite ulcerosa

# Esempi di infiammazione cronica: Epatiti cronica

Malattie del fegato caratterizzate da elevati livelli plasmatici delle transaminasi

## Classificazione vecchia

### Epatite cronica persistente:

interessa gli spazi portali, conservando integrità della struttura lobulare, senza fibrosi o necrosi della lamina limitante (ovvero della schiera di epatociti che delimita lo spazio portale stesso), e con modesta sofferenza parenchimale.

### Epatite cronica attiva:

Interessa gli spazi portali ed invade più o meno estesamente il parenchima circostante oltre la lamina limitante, con infiltrato flogistico e da una fibrosi più o meno estesa.

## Classificazione attuale

### Epatiti virali:

processo necrotico-infiammatorio del fegato, che permane per oltre 6 mesi e caratterizzato da un infiltrato flogistico degli spazi portali e da sofferenza epatocellulare, con aree di necrosi più o meno estese e localizzate alla periferia del lobulo, ed erosione della lamina limitante.

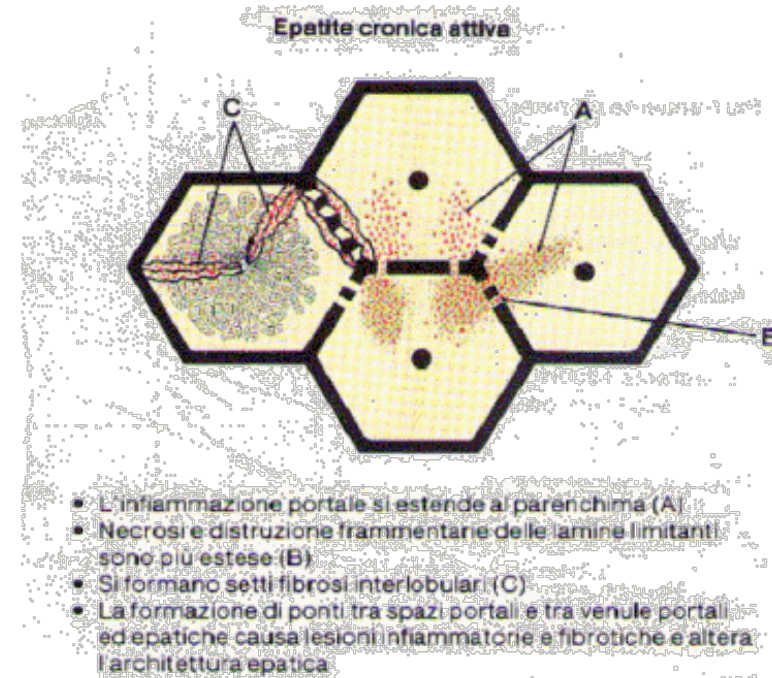
In alcuni casi di infezione cronica da HBV o da HCV, l'aggressione da parte dei linfociti T contro gli epatociti è rivolta non solo contro antigeni di origine virale, ma anche verso determinanti antigenici autologhi.

### Epatite autoimmune:

Interessa gli spazi portali ed invade più o meno estesamente il parenchima circostante oltre la lamina limitante, con infiltrato flogistico e da una fibrosi più o meno estesa.

### Epatite da Farmaci:

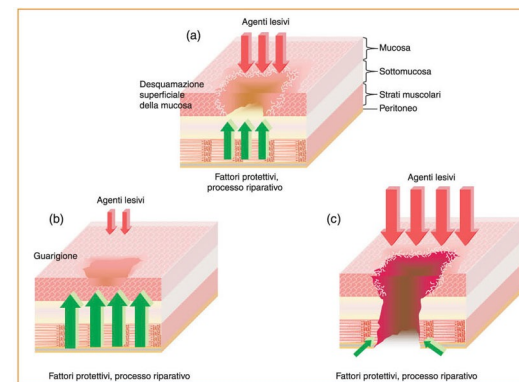
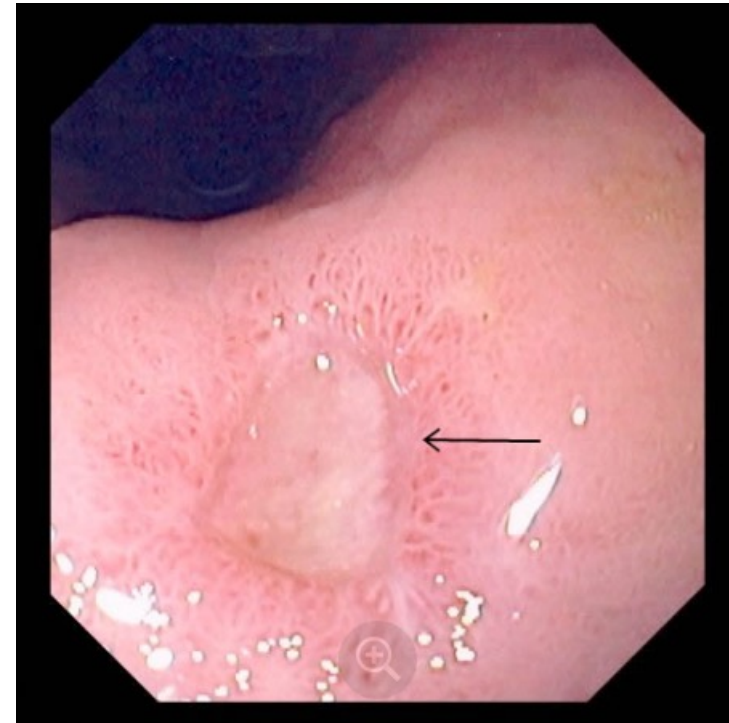
Interessa gli spazi portali ed invade più o meno estesamente il parenchima circostante oltre la lamina limitante, con infiltrato flogistico e da una fibrosi più o meno estesa.



# Ulcera peptica (gastrica/duodenale)

Escavazione locale della superficie di un organo o di un tessuto risultante dalla eliminazione di tessuto necrotico

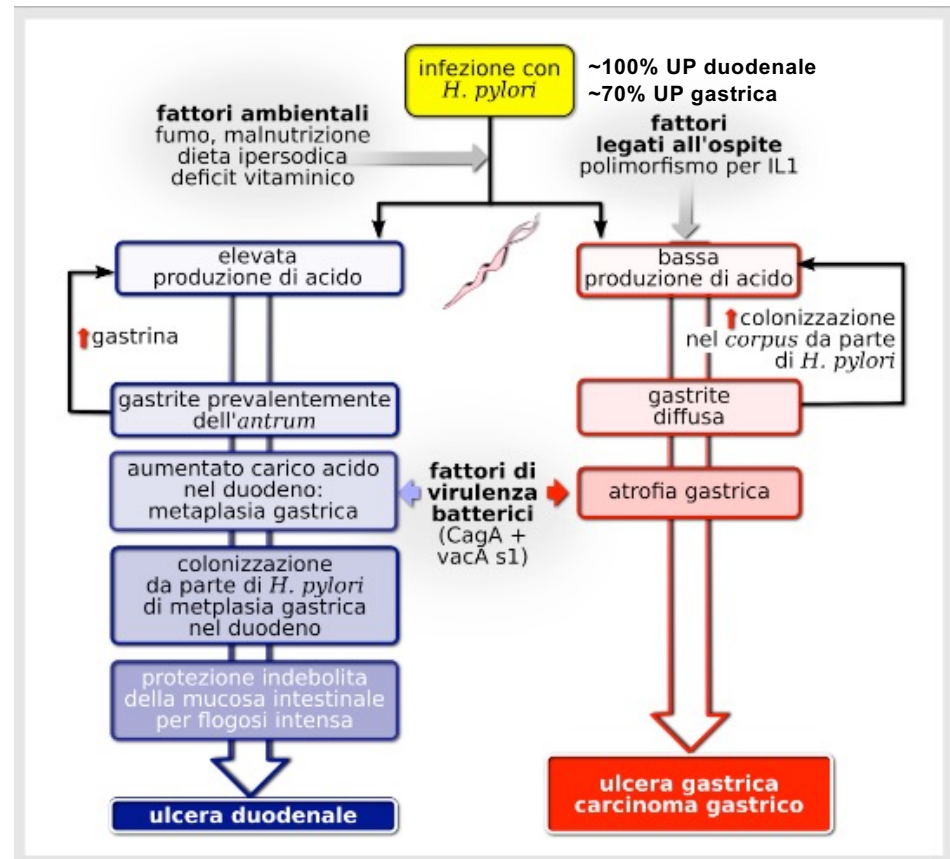
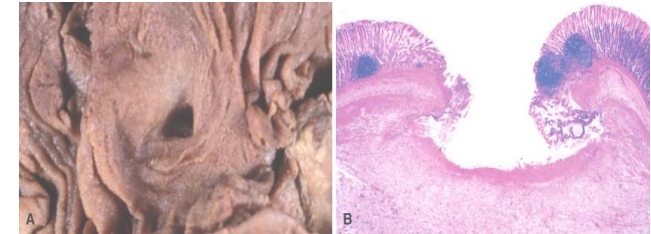
- **Superficie:** in genere coperta da materiale essudatizio (fibrina+neutrofili)
- **Strato intermedio:** linfociti e macrofagi, plasmacellule
- **Sottomucosa:** fibrosi (segno della cronicità)



■ Figura 14.22 - Rappresentazione schematica dei possibili esiti dell'ulcera gastrica: a) un sostanziale equilibrio tra agenti lesivi e protettivi può determinare la desquamazione superficiale dell'epitelio e la cronicizzazione del danno; b) la perdita di intensità dei fattori lesivi e/o il sopravvento dei fattori protettivi, unitamente all'attivazione dei processi riparativi, porta alla guarigione; c) quando l'equilibrio tra agenti protettivi e lesivi si sbilancia a favore di questi ultimi il processo di ulcerazione si amplifica arrivando alla completa perforazione della parete gastrica.

# Ulcera peptica

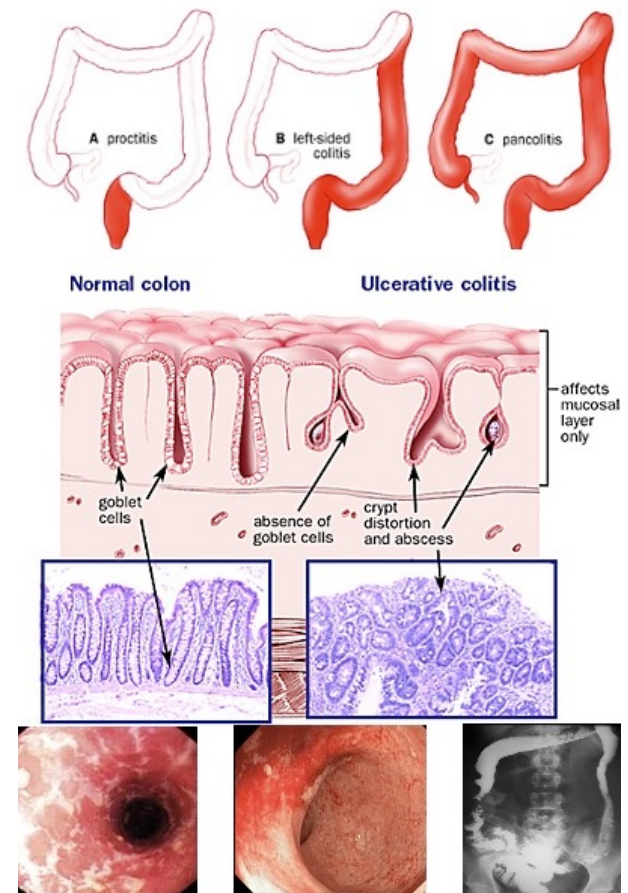
- Ulcere colpiscono stomaco o duodeno e possono verificarsi a qualsiasi età, compresa l'infanzia.
- La maggior parte delle ulcere è causata dall'infezione da *H. pylori* o dall'uso di FANS (alterano i normali meccanismi di difesa e di riparazione della mucosa, rendendo la mucosa più suscettibile all'acido).
- Pirosi è comune; il cibo può peggiorare i sintomi dell'ulcera gastrica ma alleviare quelli dell'ulcera duodenale.
- Complicanze acute comprendono sanguinamento gastrointestinale e perforazione; complicanze croniche includono ostruzione gastrica, recidiva, e, quando l'infezione da *H. pylori* è la causa, cancro allo stomaco.
- La diagnosi viene effettuata tramite esame endoscopico e mediante test per l'*H. pylori*.
- Dare farmaci acido-soppressori e la terapia per eradicare l'*H. pylori*.



## Rettocolite ulcerosa

- La rettocolite ulcerosa (RCU) è una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI) che coinvolge la mucosa dell'intestino crasso (colon).
- La RCU colpisce primariamente la mucosa del retto e può estendersi a parte o tutto il colon in modo continuo.
- Malattia caratterizzata da IC che causa lesioni ulcerose, il suo andamento è caratterizzato dall'alternarsi di episodi acuti seguiti da periodi di remissione clinica.
- Infiammazione intestinale si automantiene: insorge in soggetti geneticamente predisposti, innescata da uno o più fattori ambientali probabilmente presenti nel tubo digerente (microbiota intestinale o antigeni di origine alimentare).

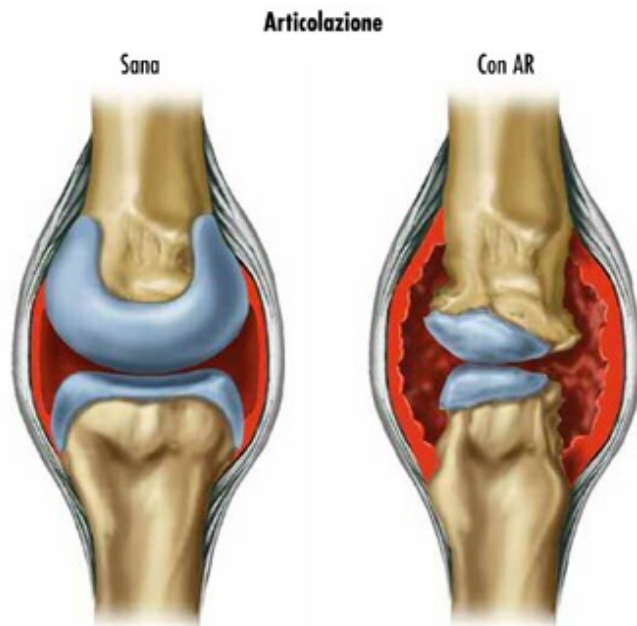
<https://youtu.be/2Om62ScCvZI>





# Artrite reumatoide

- **Artrite Reumatoide (AR):** malattia infiammatoria cronica che colpisce le articolazioni con andamento spesso progressivo ed evolve verso l'anchilosi con comparsa di deformità invalidanti
- Non raro l'interessamento di altri organi ed apparati, come l'occhio, la cute ed i polmoni. Può colpire chiunque, ad ogni età, anche se si manifesta più frequentemente in donne (25 - 50 anni).
- Le femmine sono più colpite dei maschi con un rapporto di 4 a 1. L'esordio ed il decorso sono molto variabili, con forme acute e rapidamente progressive o con forme a lenta evoluzione.
- Danno tissutale da immunocomplessi (IC) ed azione immunità cellulomediata, con vasculite e proliferazione delle cellule sinoviali + infiltrazione linfocitaria per liberazione di linfocine ed aspetti proliferativi.
- Alti livelli di IgG ed IgM a livello articolare, nelle cellule sinoviali di rivestimento delle articolazioni;
- Formazione Immunocomplessi -> attivazione complemento -> richiamo di Neutrofili e la liberazione in circolo di enzimi idrolitici, superossidi e radicali che poi sono responsabili del perpetrarsi dell'infiammazione e dell'attivazione di macrofagi e fibroblasti e deposizione di fibre collagene.



• Presenza di linfociti T helper che liberano linfocine mentre le cellule della sinovia manifestano un display sulla loro superficie di molecole antigeniche di classe II, forse per presentare alle cellule immunocompetenti un ipotetico antigene e dare avvio al processo di infiammazione e di autodistruzione delle intere strutture articolari (cartilagini, tendini, legamento ed osso).

# Infiammazione granulomatosa o specifica

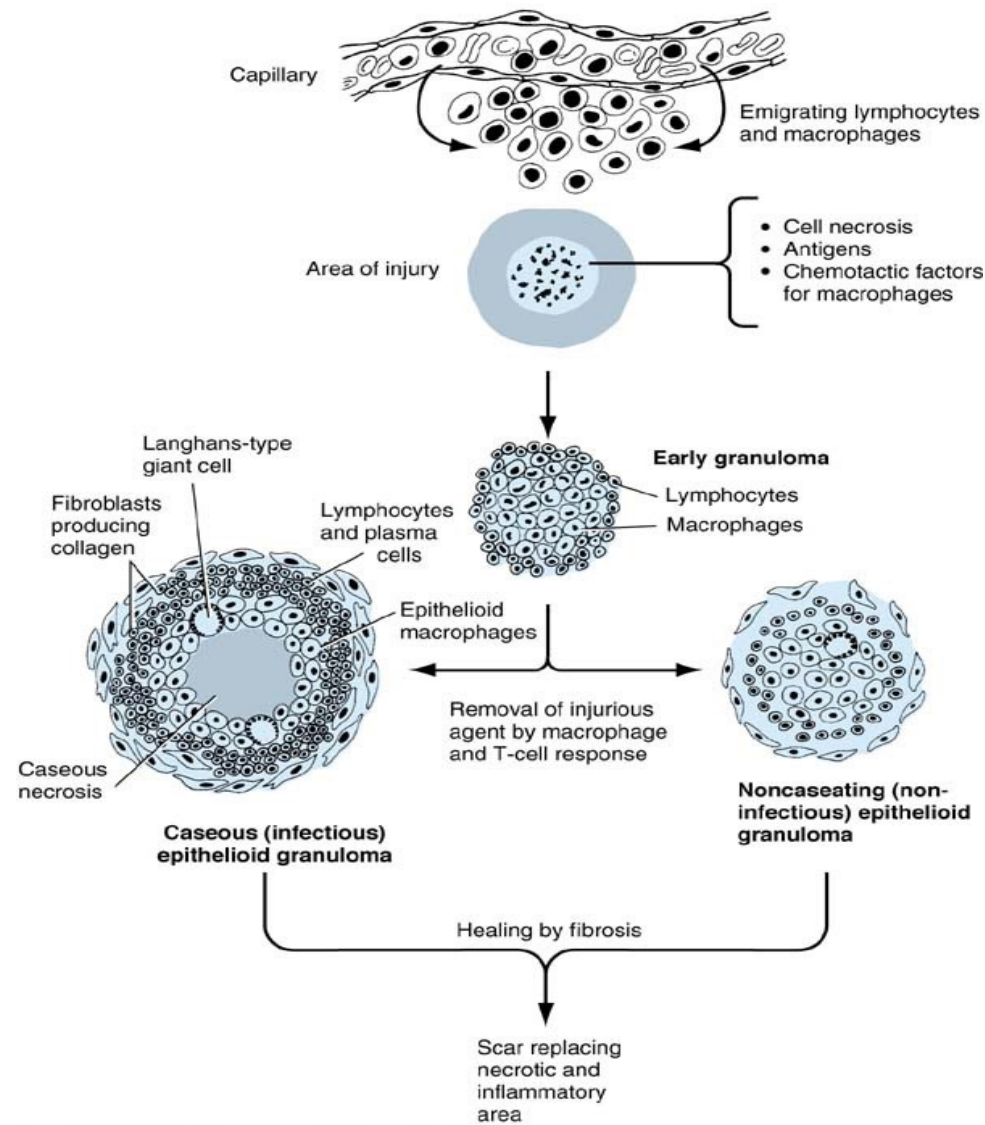
Le possibili cause dello sviluppo di un granuloma sono:

- **Lesioni compatte classificate inizialmente come tumori da cui il nome “granulomi”**
- **I granulomi sono caratterizzati da un accumulo di macrofagi, con eventuale presenza di aree necrotiche al centro della lesione.**
- **In alcuni casi presenta l’aspetto di un nodulo fibroso, come nella silicosi.**
- **Corpi estranei asettici (fibre, spine, schegge)**
- **Non viventi a struttura organica: olii, paraffine, cellulose, carragenine**
- **Non viventi a struttura inorganica: talco, berillio, amianto (asbestosi), limatura di ferro (siderosi nera), ossido di ferro (siderosi rossa), cristalli di silice pura come cristoballite e trimidite (silicosi).**
- **Parassiti: tenia echinococco (cisti ripiene di liquido e di tenie nel fegato, nel cervello e nel polmone), filaria, schistosomi, leishmania tropica e tripanosomi.**
- **Batteri: bacillo di Koch (tubercolosi), bacillo di Hansen (lebbra), treponema pallido (sifilide), krebsiella, mallomyces mallei.**
- **Virus: linfadenite da graffio di gatto e linfogranuloma venereo.**
- **Miceti: granuloma actinomicotico.**

## Cause di infiammazione granulomatosa con cellule epitelioidi e necrosi caseosa

<b>Malattia</b>	<b>Antigene</b>	<b>Necrosi Caseosa</b>
<b>Immunologic response</b>		
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	++
Leprosy (tuberculoid type)	<i>Mycobacterium leprae</i>	-
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	++
Coccidioidomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>	++
Q fever	<i>Coxiella burnetii</i> (rickettsial organism)	-
Brucellosis	<i>Brucella</i> species	-
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	++ <sup>1</sup>
Sarcoidosis <sup>2</sup>	Unknown	-
Crohn's disease <sup>2</sup>	Unknown	-
Berylliosis <sup>3</sup>	Beryllium (? +protein)	-
<b>Nonimmunologic response</b>		
Foreign body (eg, in intravenous drug abuse)	Talc, fibers (? +protein)	-

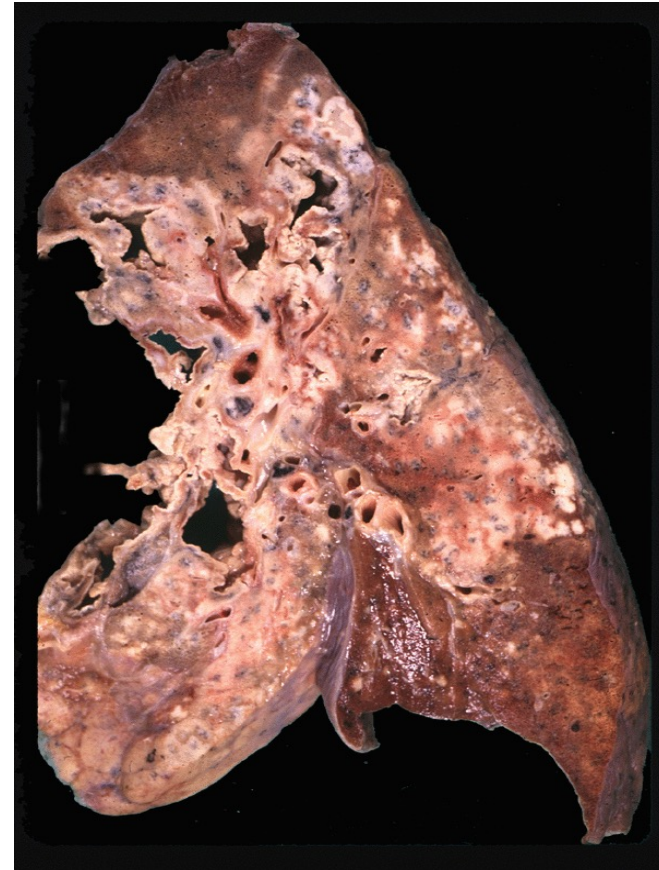
# Inflammation granulomatosa o specifica



## Inflammation CRONICA: Granuloma

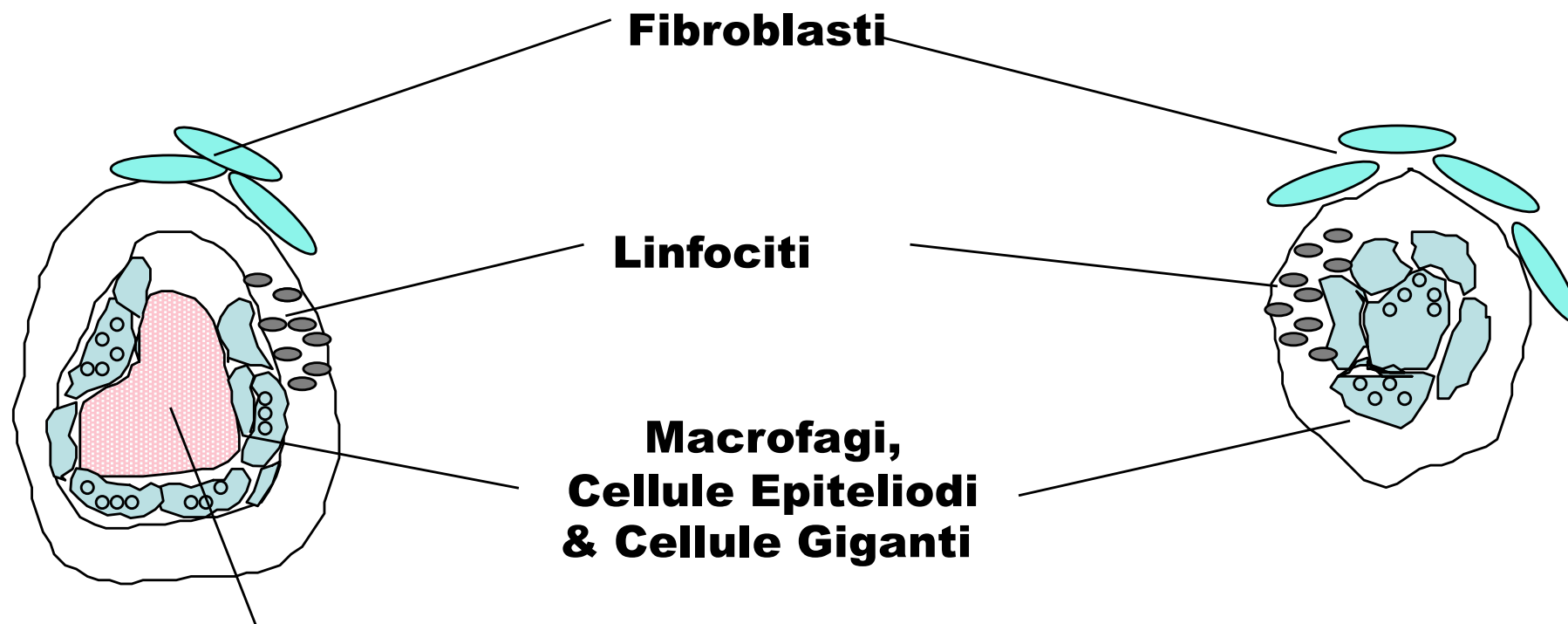
### Inflammation Granulomatosa

- Meccanismo per trattare sostanze non digeribili
- Le principali cellule coinvolte sono **macrofagi e linfociti**
- Cellule epiteliodi & cellule giganti sono tipiche dei granulomi immuni
- La distruzione tissutale è mediata principalmente dai linfociti killer T (CD8<sup>+</sup>), diretti dai macrofagi



Tuberculous lung, showing massive destruction by granulomatous inflammation. This type of response is simply the best the body can do, since the inciting organism cannot be removed. Mycobacteria may live for years, perhaps even a lifetime, within granulomas.

# Inflammation CRONICA: Granuloma +/- NECROSI CASEOSA



**necrosi caseosa**

Granuloma

**con necrosi caseosa**

Granuloma

**senza necrosi  
caseosa**

# Inflammation CRONICA: Tuberculosis

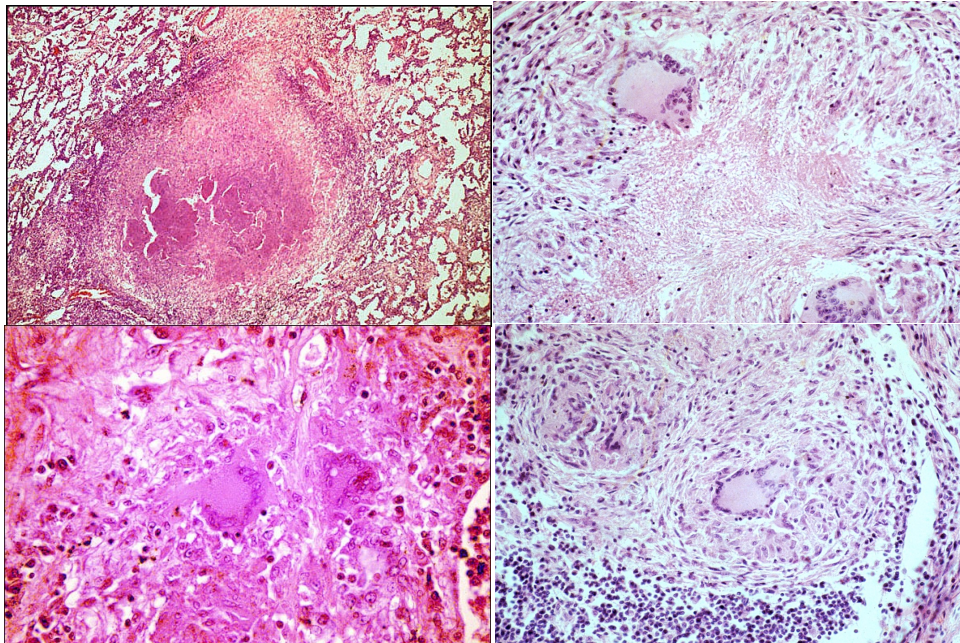
- ✓ **Sorgente**  
Soggetto malato con forma aperta
- ✓ **Trasmissione**  
Contagio diretto malato-sano  
Contagio indiretto con materiale biologico (espettorato, latte)
- ✓ Il micobatterio causa una blanda e fugace flogosi acuta nel tessuto di ingresso
- ✓ Viene fagocitato, ma non eliminato, anzi può moltiplicarsi all'interno dei macrofagi (parassitismo endocellulare)
- ✓ I macrofagi avviano la risposta immunitaria e diffondono l'infezione per via linfatica
- ✓ Si forma il complesso primario
  
- ✓ Nel 95% dei casi guarigione con sclerosi e calcificazione
- ✓ Se la risposta immune è scarsa si sviluppa una tubercolosi primaria progressiva con polmonite tubercolare
- ✓ Se inoltre il ceppo batterico è particolarmente patogeno, si ha la tubercolosi miliare per diffusione linfomematica
- ✓ È caratterizzata da molti piccoli foci di aspetto istologico intermedio tra l'angio- e l'istoflogosi, disseminati nel polmone e/o in altri organi
  
- Riattivazione del focolaio iniziale per abbassamento delle difese immunitarie
  - ✓ Sviluppo della tubercolosi polmonare progressiva con formazione di caverne (ipersensibilità del IV tipo con molta necrosi e molta sclerosi)
  - ✓ Diffusione ad altri organi per via alimentare, linfatica o ematica
  - ✓ Se la risposta immune è molto scarsa, tubercolosi miliare

# Infiammazione CRONICA: Patogenesi della Tuberculosis

- ✓ Resistenza del micobatterio all'azione battericida dei macrofagi attivati con modalità aspecifica
- ✓ Risposta immunitaria cellulo mediata, che consente la guarigione o almeno la cronicizzazione, ed è responsabile della formazione del granuloma, della necrosi caseosa e dell'evoluzione sclerotica (ipersensibilità del IV tipo)

## Blocco della formazione del fagolisosoma

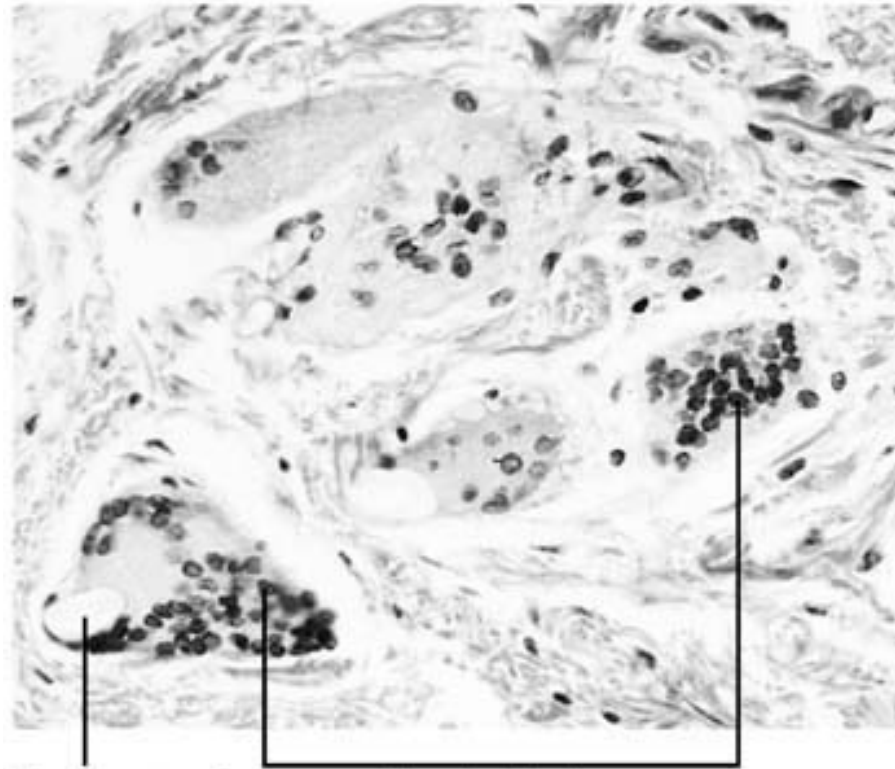
- Produzione di ammonio, che impedisce l'acidificazione del fagosoma
  - Rilascio di glicolipidi che inibiscono la maturazione dell'endosoma
- ✓ Permanenza in endosomi precoci con accesso al recettore per la ferritina



Via di diffusione	Sede della TBC secondaria
Alimentare	Intestino
Linfatica	Linfonodi e milza
Ematica	Polmone Ossa Rene Meningi Tube



## Ganulomi da corpo estraneo

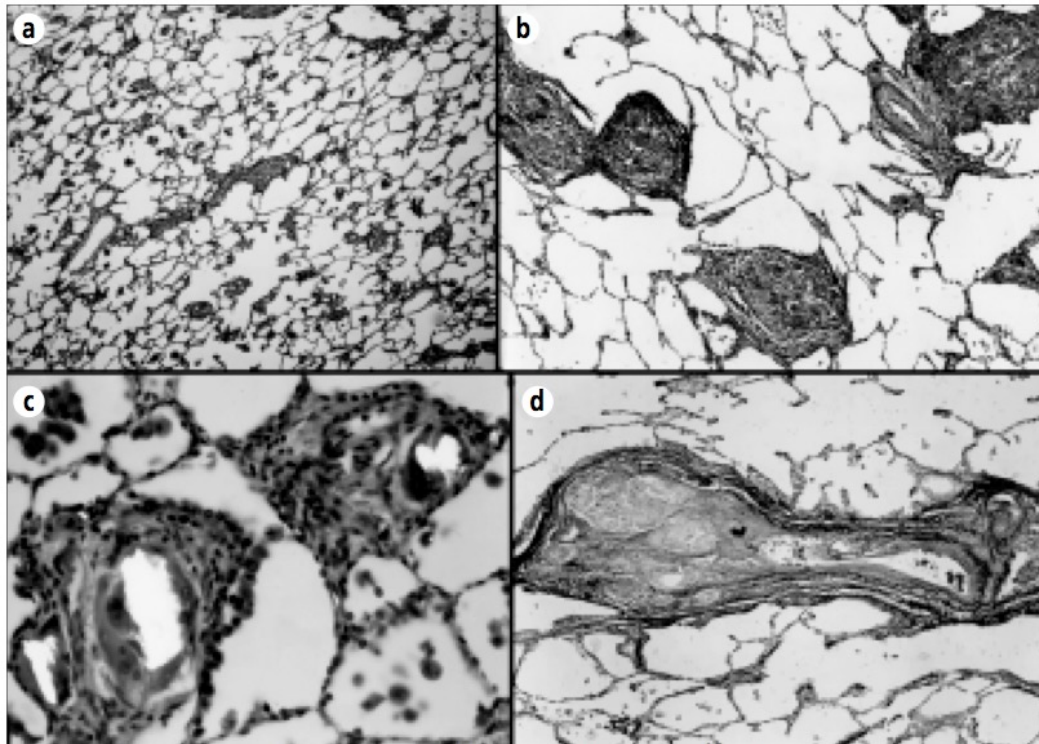


Phagocytosed  
foreign  
material

Foreign body  
giant cell

Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All rights reserved.

## Ganuloma da Talco



**Figure 1.** Histologic sections from the excised left lower lobe of the lung of a 23-year-old man who had been an intravenous drug addict (heroin, methadone, and methylphenidate tablets) since age 18. Interstitial talc granulomas are shown in (a), (b), and (c) at progressively higher magnifications. The refractile talc is best seen in (c). Intra-arterial granuloma, shown in (d), is an unusual occurrence in this patient. (a, b, c) Hematoxylin and eosin stains; (d) elastic van Gieson stain. Original magnification: (a)  $\times 16$ ; (b)  $\times 54$ ; (c)  $\times 160$ , and (d)  $\times 80$ . Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.



### Embolia polmonare e abuso di droghe

L'embolia polmonare da talco è una grave condizione in cui possono incorrere coloro che abusano di droghe iniettabili (eroina).

Narcotici di questo tipo infatti vengono preparati mescolando alla droga anche altre sostanze, tra cui il talco.

Una volta iniettato e attraverso il circolo sanguigno, il talco può raggiungere i capillari polmonari e innescare una reazione infiammatoria cronica che dà origine a **granulomi da corpo estraneo**.

La presenza di granulomi da corpo estraneo altera la normale anatomia dei vasi sanguigni polmonari, pregiudicando la normale ossigenazione del sangue a livello dei polmoni.

# Ganulomi non immuni: da Talco

## Ganulomatosi da talco

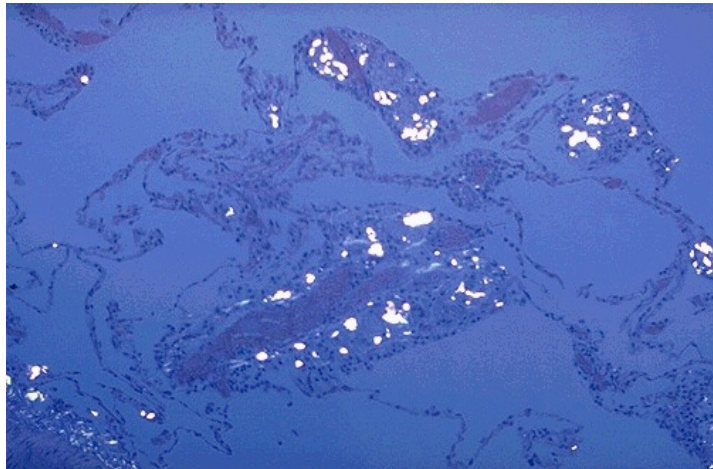


Tabella 12.2. Alcune preparazioni orali contenenti talco, assunte per via iniettiva, associate a granulomi polmonari.

Molecola	Nome commerciale
Metadone	Eptadone
Propossifene	Liberen
Propilesedrina	Benzedrina
Anfetamine	
Metilfenidato	Rilatin
Fenmetrazina	Preludin
Tripelennamina	Piribenzamina
Pentazocina	Talwin

La quantità di *talco* necessaria per provocare la lesione è importante, ma probabilmente non è l'unico elemento responsabile della granulomatosi vascolare (11).

Secondo alcuni studi, le compresse di *pentazocina*, contenenti *cellulosa ed amido*, sono le più usate, sebbene altre (Tabella 12.2) siano ugualmente adoperate (13).

### 12.5. RILIEVI CLINICI

Molti tossicodipendenti sono asintomatici ed i granulomi costituiscono un reperto autoptico occasionale.

La localizzazione dei granulomi, che può interessare alcune strutture e risparmiarne altre, condiziona le manifestazioni cliniche della granulomatosi polmonare e vascolare, che generalmente è possibile osservare dopo un lungo periodo di assunzione per via endovenosa di sostanze destinate alla somministrazione orale (11). Infatti, alcuni individui mostrano una prevalente distribuzione interstiziale, senza segni di ipertensione arteriosa polmonare: questa è presente invece in altri che presentano i granulomi localizzati principalmente a livello della parete vascolare.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da:

- dispnea
- emottisi
- tosse insistente
- pneumotorace spontaneo
- insufficienza respiratoria

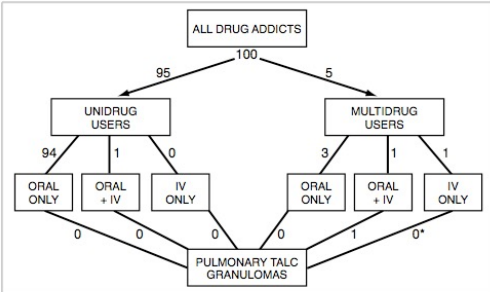


Figure 2. Among all persons who abuse drugs, those who use only one drug constitute the great majority, and those who abuse many drugs, the minority. Virtually all intravenous drug abusers appear to fall into the multidrug group. Talc granulomas form only in multidrug users because the intravenous injectors of tablets intended for oral use also usually use intravenous opiates and/or ingest drugs orally as well. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

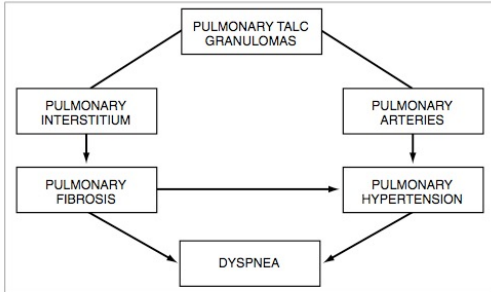
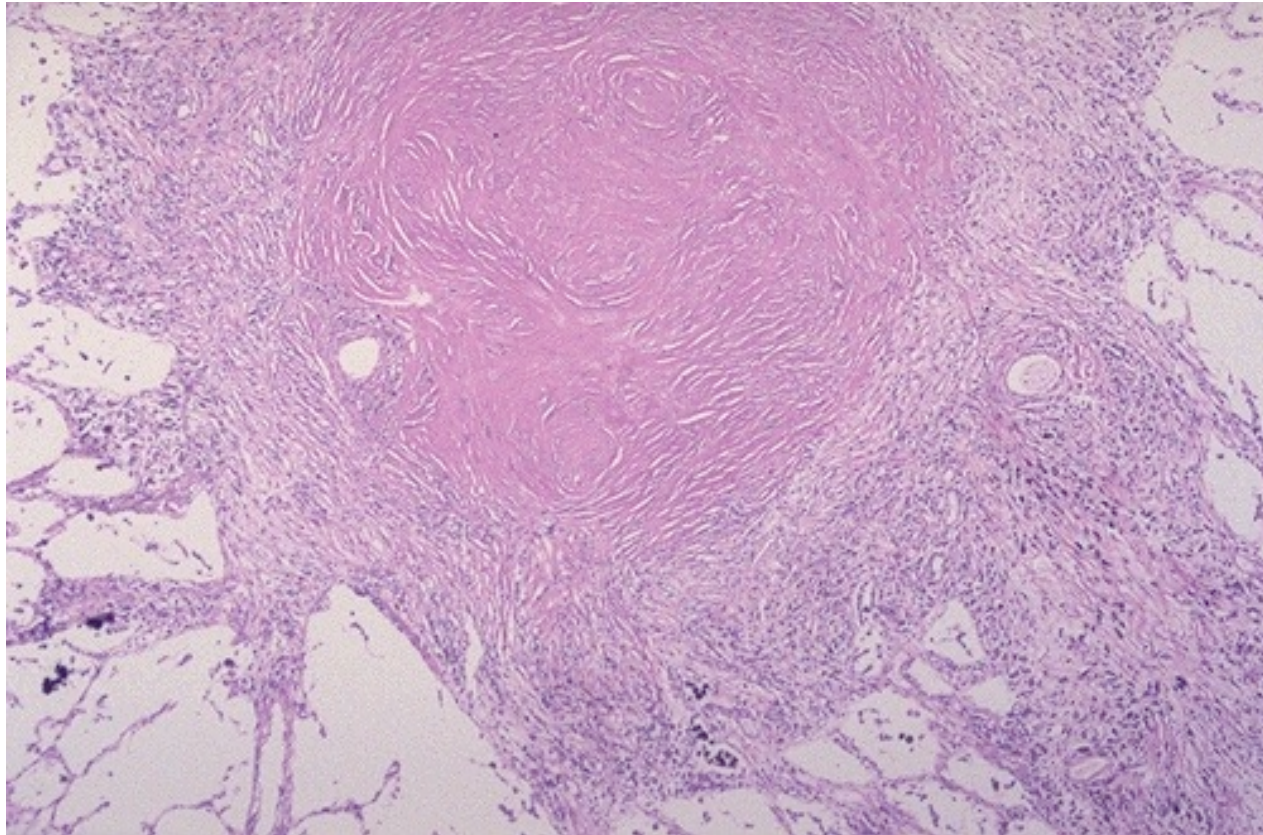


Figure 3. The effect of pulmonary talc granulomas located in pulmonary interstitium or in lumens of pulmonary arteries. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

lungs. The occurrence of plexiform lesions indicates that the pulmonary hypertension is irreversible (11).

# Ganuloma non immune: da Silice

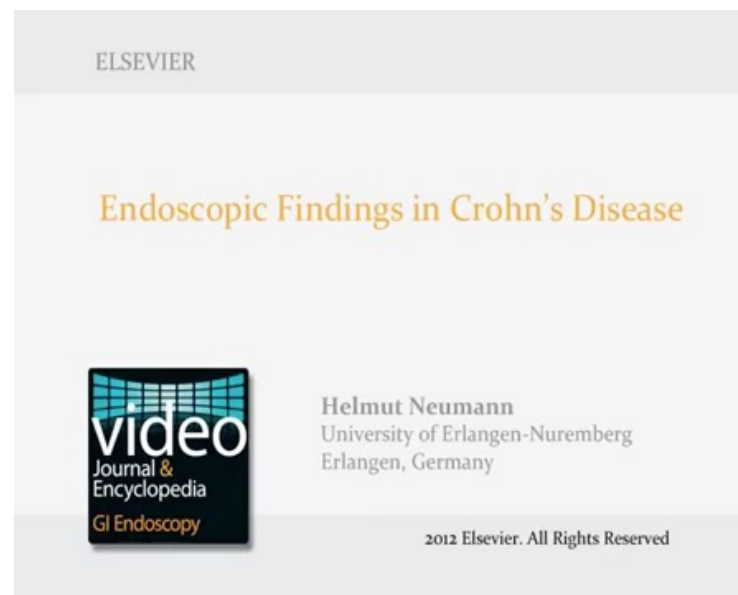
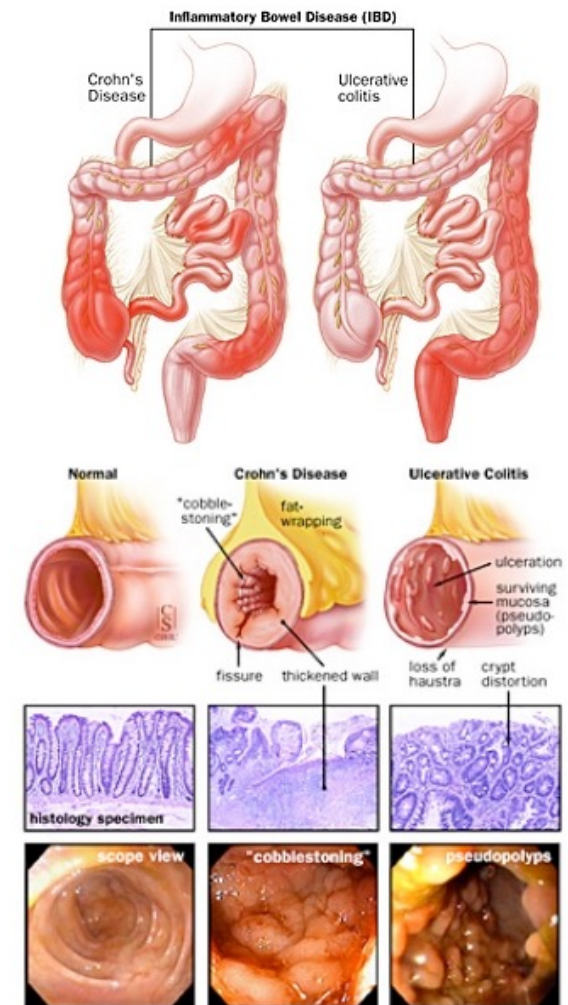
## Ganuloma da silice non immune



- Il nodulo silicotico di solito ha tre zone: una centrale, una pericentrale e una periferica, caratterizzate da diversi tipi e contenuti di tessuto connettivo.
- Al centro di solito c'è un contenuto, il tessuto connettivo che chiamiamo ialinizzato, cioè nel quale non si riconosce più la struttura del connettivo ma una sostanza informe
- Attorno al materiale ialino ci sono delle fibre collagene a disposizione concentrica, mentre la parte più esterna del nodulo ha delle fibre collagene irregolari che soprattutto debordano dal nodulo e vanno ad infiltrare il parenchima circostante.
- Attorno vi sono dei macrofagi, quelle cellule che dicevo prima hanno la funzione di spazzini, che inglobano la silice, e infatti è possibile vederla, la silice, con microscopio a rifrangenza vedere il contenuto di silice all'interno dei macrofagi che circondano in questo caso un nodulo maturo di tipo silicotico.

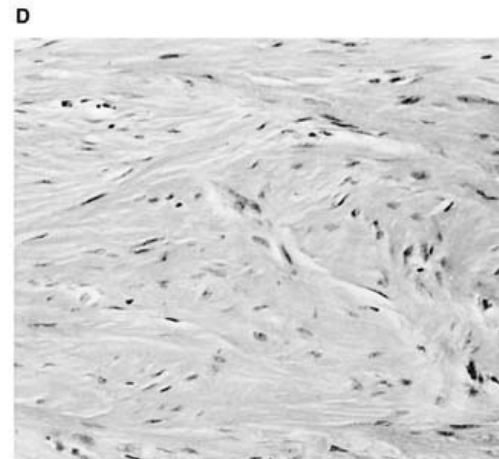
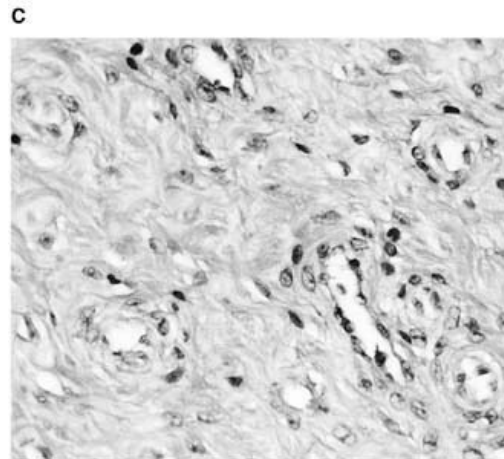
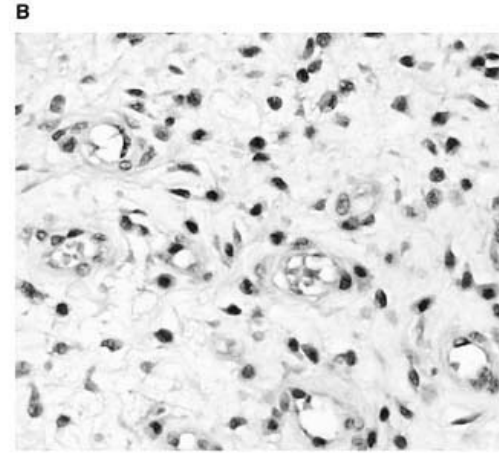
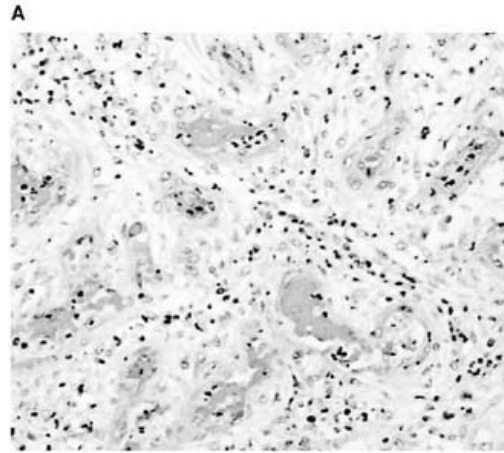
- La **malattia di Crohn** è una importante malattia infiammatoria cronica dell'intestino.
- Il morbo di Crohn è caratterizzato da una flogosi cronica idiopatica, **a tutto spessore, della parete del tubo digerente**, con interessamento del mesenterio e dei linfonodi regionali.
- Sebbene possa colpire tutto il canale alimentare, dalla bocca all'ano, si localizza prevalentemente nell'ultima parte dell'intestino tenue chiamato ileo "ileite" o del colon "colite" o in entrambi "ileo-colite".
- Il **Morbo di Crohn** si comporta in maniera simile alla **colite ulcerosa**, da cui talvolta può essere differenziata solo con difficoltà, le due malattie sono raggruppate insieme sotto il nome di “**Malattie Croniche Infiammatorie Intestinali**”
  - **Ulcerazione della mucosa**
  - **Infiltrato infiammatorio transmurale con aggregati linfoidi**
  - **Granulomi senza caseificazione**

## Morbo di Crohn



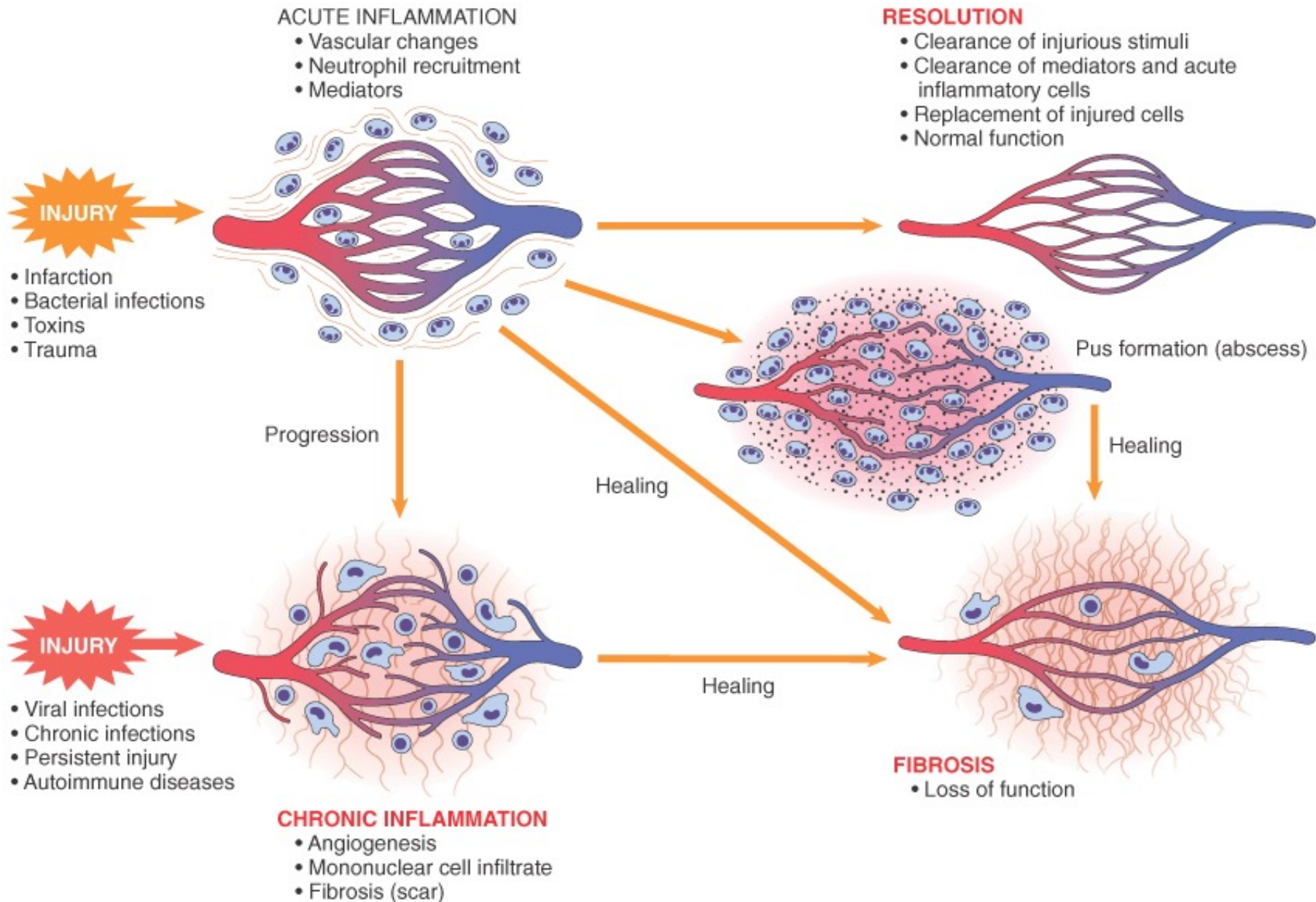
<https://youtu.be/z4osh315-7E>

# Cicatrizzazione del Granuloma



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All rights reserved.

# Evoluzione infiammazione acuta & cronica



## Inflammation cronica può causare:

