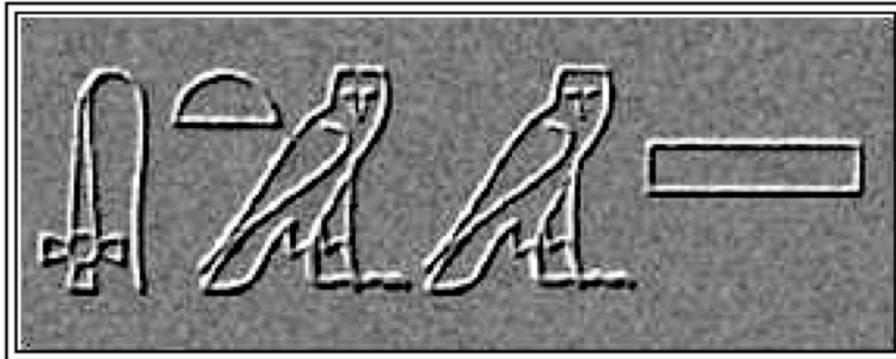
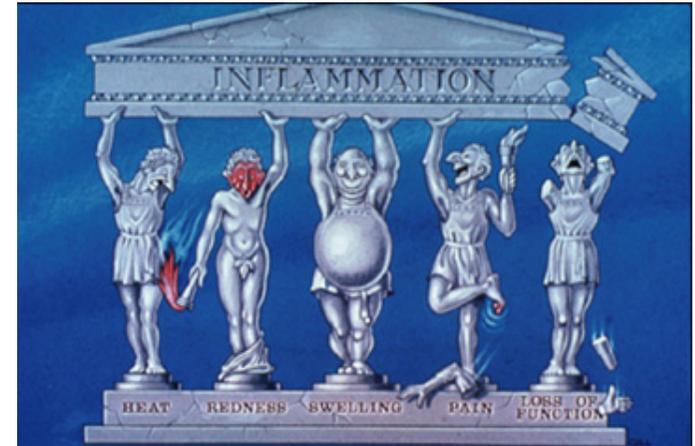


Inflammation

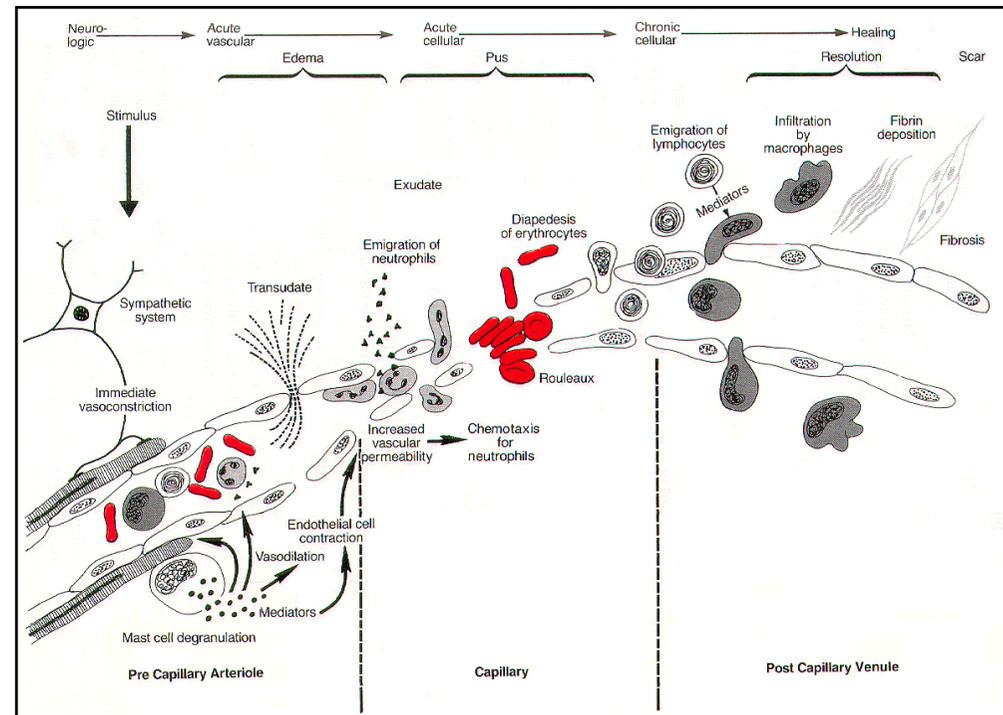
Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

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



"shememet"

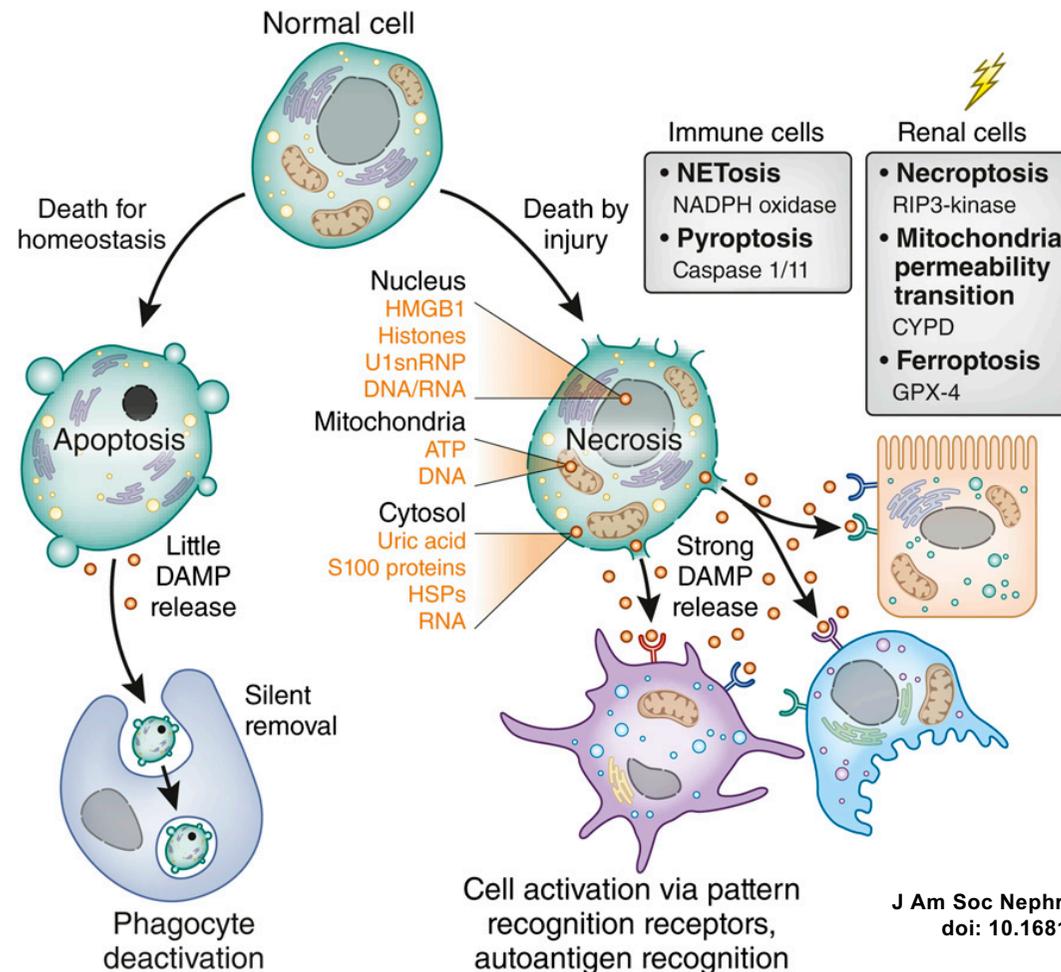
(da shemem: scaldare e/o essere caldo)



Tipo di morte cellulare determina l'innesco della risposta infiammatoria

APOPTOSI: morte cellulare "programmata" di che mantiene le membrane interne ed esterne per evitare il rilascio di DAMPs

NECROSI: morte cellulare indotta da una lesione. A causa dei numerosi tipi di lesioni (stress genotossico, tossine, citochine, stress ossidativo), esistono diversi "percorsi" per indurre la necrosi "programmata".



INFIAMMAZIONE: Visione panoramica

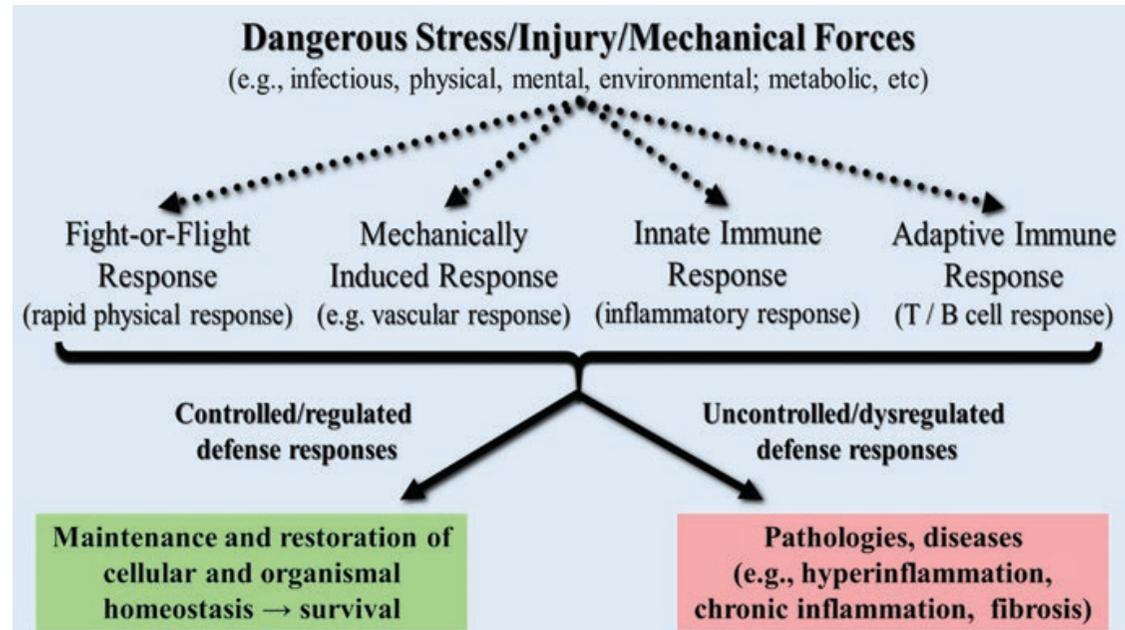
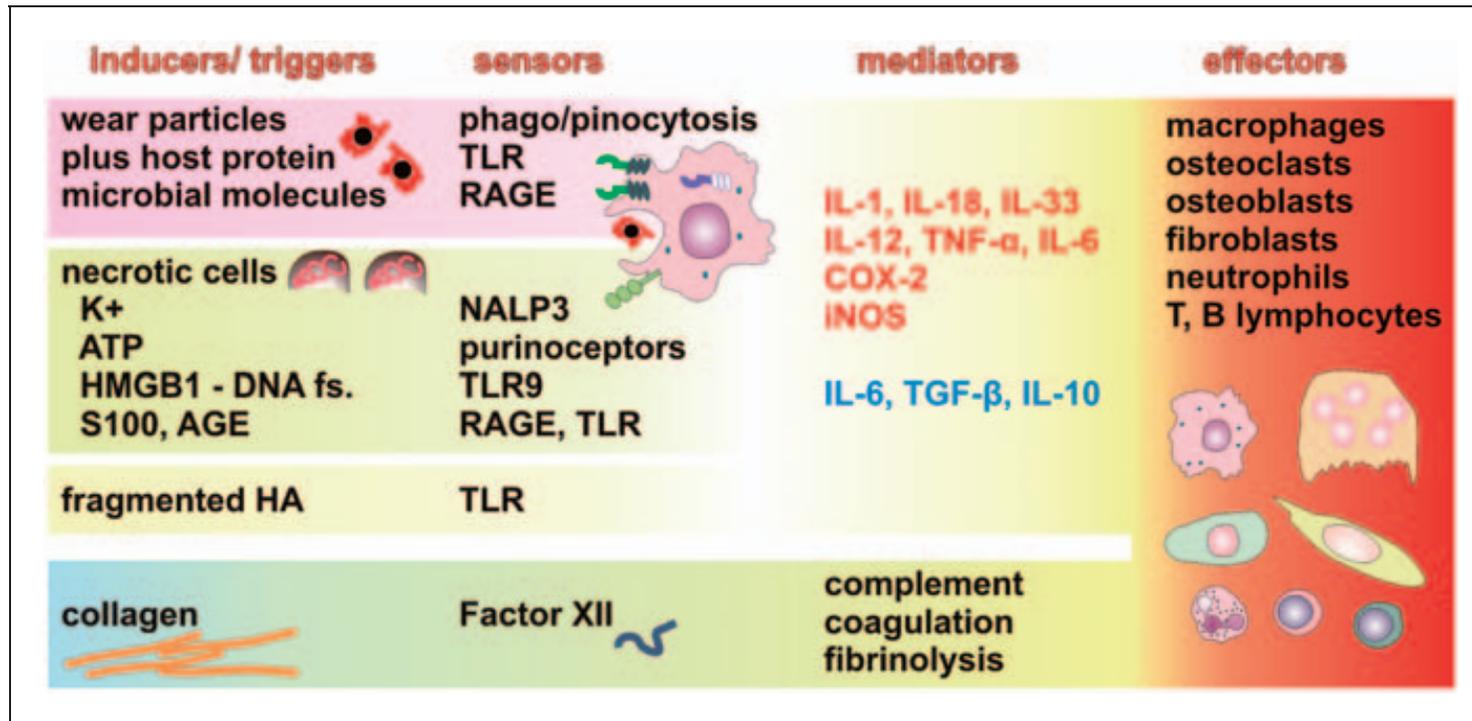


Fig. 1.1 Schematic presentation of a modern holistic view of the intrinsic nature of the universal defense system that responds to any stress including mental stress, any infectious or sterile injury, and mechanical forces. The aim of these various responses is always in maintaining and restoring organismal homeostasis. However, if uncontrolled, these defense responses can result in pathologies. Here, the system is exemplified by four evolutionarily developed defense responses: (1) the fight-or-flight response in terms of a rapid physical response; (2) the mechanically induced response (e.g., vascular response to increased blood pressure); (3) the innate immune response in terms of an inflammatory response; and (4)—if cell stress/tissue injury is caused by or associated with nonself or altered-self—the adaptive immune response in terms of a specific T- and B-cell response

Risposta infiammatoria: Induttori – Sensori – Mediatori - Effettori



TRIGGERS / INDUTTORI

gli induttori sono i segnali che iniziano la risposta infiammatoria e possono essere classificati come esogeni o endogeni

- ❖ Risposta dell'ospite avviata da **triggers** (induttori), di origine **esogena** (batteri o resti microbici) che **endogena** (particelle di "usura", cellule, matrice extracellulare).
- ❖ Necrosi associata al trauma porta al rilascio di componenti cellulari (**ATP, ioni K+, DNA frammentato, membri della famiglia delle proteine leganti il calcio S100, prodotti di glicazione avanzata**) innescando l'infiammazione dopo il legame e l'attivazione dei rispettivi recettori.
- ❖ Trauma porta anche alla degradazione di componenti della matrice extracellulare, come l'**acido ialuronico (HA)**, i cui frammenti sono riconosciuti dai TLRs.
- ❖ Fattori solubili (Fattore XII) legano i componenti della matrice extracellulare presentati dal collagene => attivazione coagulazione, fibrinolisi e del complemento, che contribuiscono al reclutamento di cellule infiammatorie.
- ❖ Particelle di usura + proteine dell'ospite adsorbite sono fagocitate/pinocitate (reazione da corpo estraneo)

SENSORI

recettori che riconoscono i modelli molecolari (PRRs), ed il recettore per i prodotti finali della glicazione avanzata (RAGE).

MEDIATORI

I mediatori infiammatori possono essere classificati in gruppi distinti in base alle loro proprietà biochimiche e possono avere origini differenti.

EFFETTORI

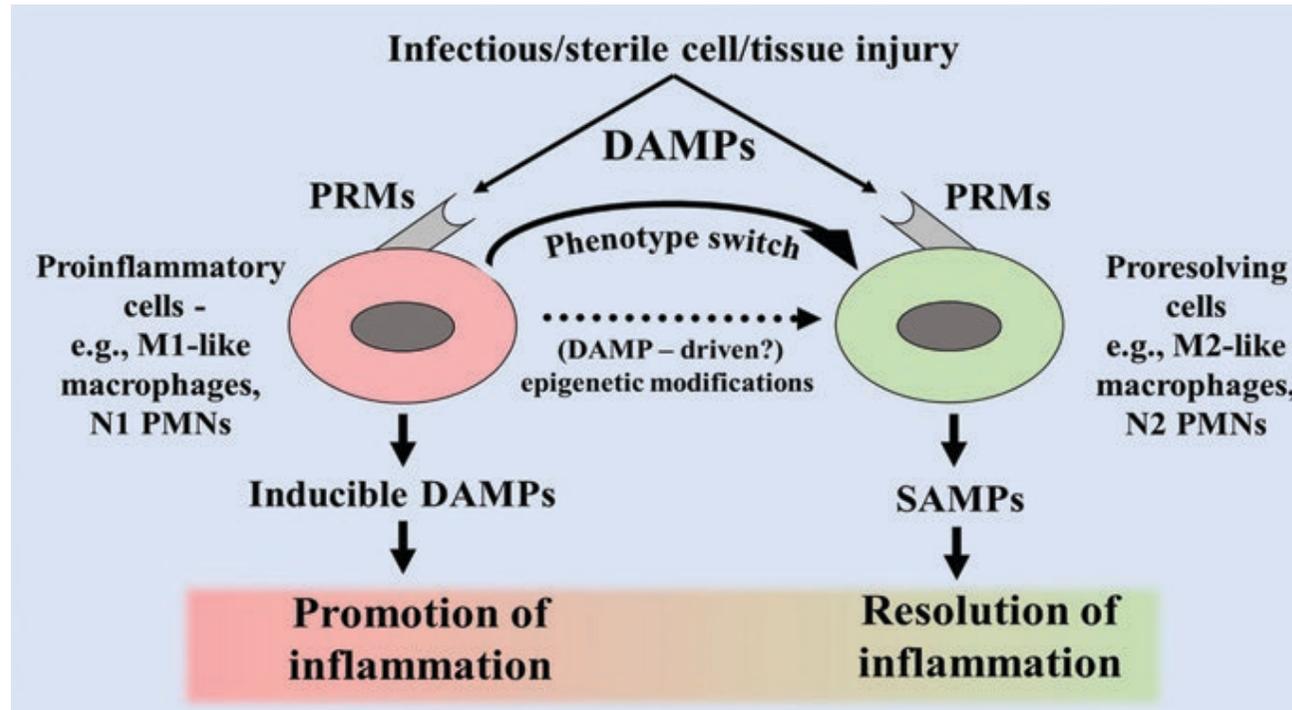
Gli effettori finali di una risposta infiammatoria sono i tessuti e le cellule, i cui stati funzionali sono specificamente influenzati dai mediatori infiammatori.

- ❖ Attivazione **cellule effettrici** => **fattori pro-infiammatori** (IL-1, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, COX-2 e iNOS) + **fattori antinfiammatori** (IL-10 e TGF-b).

TRIGGERS
/
INDUTTORI

Risposta allo stress

DOI: 10.1007/978-3-319-78655-1_11



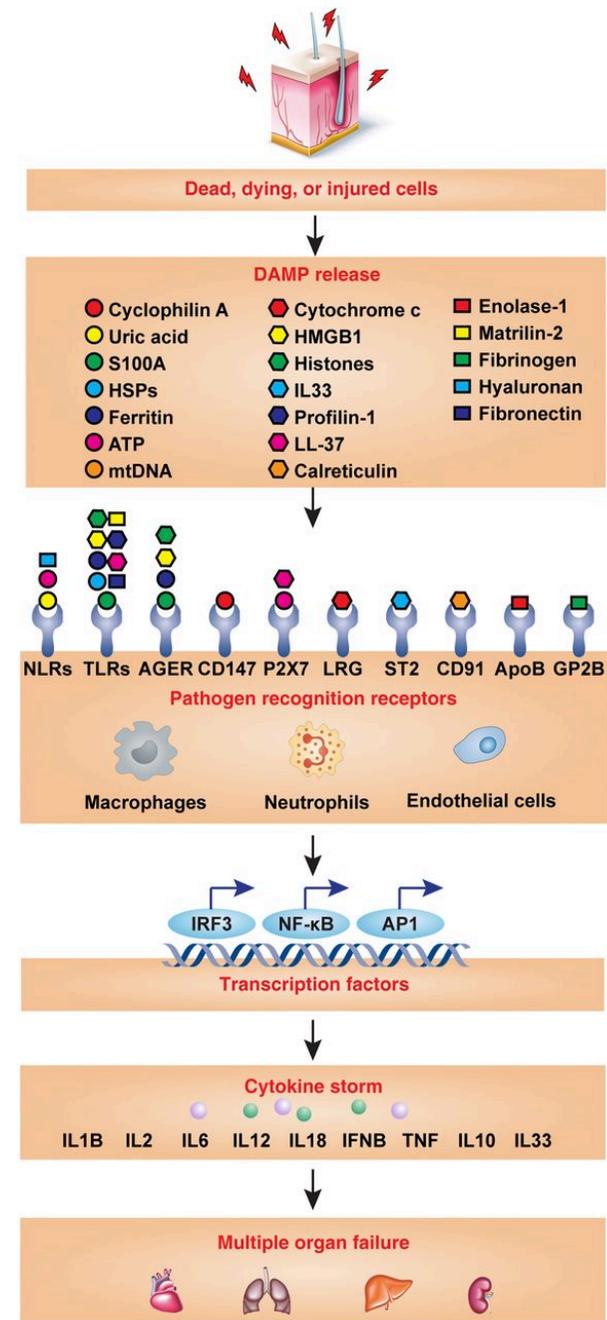
DAMPs attivano sia:

- **macrofagi M1** ed i **neutrofili N1** per promuovere l'infiammazione (che esprimono recettori per PRR).
- cellule capaci di "spegnere" la risposta infiammatoria (**macrofagi M2 e neutrofili N2, Treg**), che possiedono proprietà **pro-risoluzione**, compresa la produzione di **SAMPs**

"Triggers" della risposta infiammatoria

DAMPs = Profili molecolari associati al danno (Damage-Associated Molecular Patterns)

- ❖ Molecole endogene prodotte o rilasciate da cellule danneggiate o morte per via della necrosi. I DAMPs possono essere il risultato di un danno cellulare di origine infettiva, non infettiva come un trauma fisico (ustioni, trami, tossine chimiche...) o ischemico.
- ❖ Cellule stressate, lesionate o necrotiche rilasciano molecole che sono normalmente "nascoste" all'interno della cellula.
- ❖ Spazio extracellulare: DAMPs possono legarsi ai PRR o a recettori DAMP specializzati per suscitare una risposta immunitaria promuovendo il rilascio di mediatori pro-infiammatori e reclutando cellule immunitarie per infiltrarsi nel tessuto.



Classificazione dei DAMPs

Category I: Endogenous DAMPs: Constitutively Expressed Native Molecules (Cat. I DAMPs)	
Class A: DAMPs passively released from necrotic cells	Subclass 1: DAMPs except for indirectly NLRP3-activating molecules Subclass 2: DAMPs indirectly activating the NLRP3 inflammasome
Class B: DAMPs exposed on the cell surface	Subclass 1: Phagocytosis-facilitating molecules ("chaperones") Subclass 2: MHC class I chain-related molecules
Category II: Endogenous DAMPs: Constitutively Expressed, Injury-Modified Molecules (Cat. II DAMPs)	
Class A: DAMPs released from the extracellular matrix	Subclass 1: Proteoglycans Subclass 2: Glycosaminoglycans Subclass 3: Glycoproteins
Class B: Cell-extrinsic modified DAMPs	Subclass 1: Oxidation-specific epitopes (membrane-bound) Subclass 2: Distinct structural sugar patterns (membrane-bound) Subclass 3: Cell-extrinsic dyshomeostasis-associated molecular patterns Subclass 4: Plasma-derived modified soluble molecules
Class C: Cell-intrinsic modified DAMPs	Subclass 1: Nuclear DNA breaks Subclass 2: Cytosolic DNA (nuclear and mitochondrial) Subclass 3: Cytosolic RNA (accumulated, processed) Subclass 4: Cell-intrinsic dyshomeostasis-associated molecular patterns Subclass 5: Abnormally accumulating metabolic molecules
Category III: Endogenous DAMPs: Inducible DAMPs (Cat. III DAMPs)	
Class A: Native molecules acting as inducible DAMPs	Subclass 1: Actively secreted molecules (also passively released) Subclass 2: Cytokines secreted by (DAMP-) activated cells Subclass 3: Full length interleukin-1 family members Subclass 4: Complement-related and vascular molecules Subclass 5: Galectins Subclass 6: NF-κB signaling in cross-priming Subclass 7: Eicosanoids Subclass 8: Vasoactive catecholamines, angiotensin II, endothelin-1
Class B: Modified Molecules Acting as Inducible DAMPs	Subclass 1: Processed interleukin-1 family members Subclass 2: Processed HMGB1 secreted by activated immune cells Subclass 3: Anaphylatoxins C3a and C5a Subclass 4: "Prion-like" polymers ("Specks") Subclass 5: Lysophospholipids Subclass 6: Peroxiredoxins Subclass 7: Wnt Proteins
Class C: Suppressing/inhibiting DAMPs ("SAMPs")	Subclass 1: Prostaglandin E2 Subclass 2: Adenosine (extracellular adenosine, cyclic AMP) Subclass 3: Annexin A1 Subclass 4: Specialized proresolving mediators Subclass 5: Lysophosphatidylserine, Lysophosphatidylethanolamine Subclass 6: Angiotensin (1-7)
Category IV: Exogenous DAMPs (Cat. IV DAMPs)	
Class A: Exogenous DAMPs indirectly sensed by NLRP3	Subclass 1: Aluminium salt Subclass 2: Asbestos fibres Subclass 3: Silica particles Subclass 4: Air pollution particles
Class B: Exogenous DAMPs sensed by nociceptors	Subclass 1: Noxious stimuli involved in thermosensation Subclass 2: Non-reactive compounds Subclass 3: Reactive electrophilic compounds Subclass 4: Vanilloids-capsaicin
Class C: Allergens	Subclass 1: Metal Allergens

PAMPs = Profili molecolari associati ai patogeni (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

MAMPs = anche microbi non patogeni hanno molecole di tipo PAMP =>
Modello Molecolare Associato a Microbo

PAMPs

- presenti in diversi microorganismi (ma assenti nell'ospite).
- forniscono segnali esogeni che avvisano il sistema immunitario della presenza di patogeni, promuovendo così l'infiammazione (e l'immunità INNATA).
- "Segnale 0" \Leftrightarrow immunità innata **DISTINTO** dai segnali che attivano l'immunità adattativa.
- Identificazione dei recettori che riconoscono i profili molecolari (PRR).

PAMPs

Caratteristiche generali dei PAMPs:

- 1) Sono prodotti solo dai procarioti (non dagli eucarioti)
- 2) Sono sostanzialmente identici nei microrganismi della stessa specie
- 3) Sono essenziali per la sopravvivenza delle cellule microbiche e, quindi, sono meno soggetti a cambiamenti
- 4) A differenza dei fattori di virulenza, sono prodotti sia da batteri patogeni che da saprofiti. Queste sostanze identificano una invasione batterica in generale.

PAMPs

Glicani

- ❖ Lipoglicani LPS
- ❖ Peptidoglicani muramil dipeptide batterico
- ❖ b-1,3-glucani parete cellulare di varie specie di funghi

Proteine

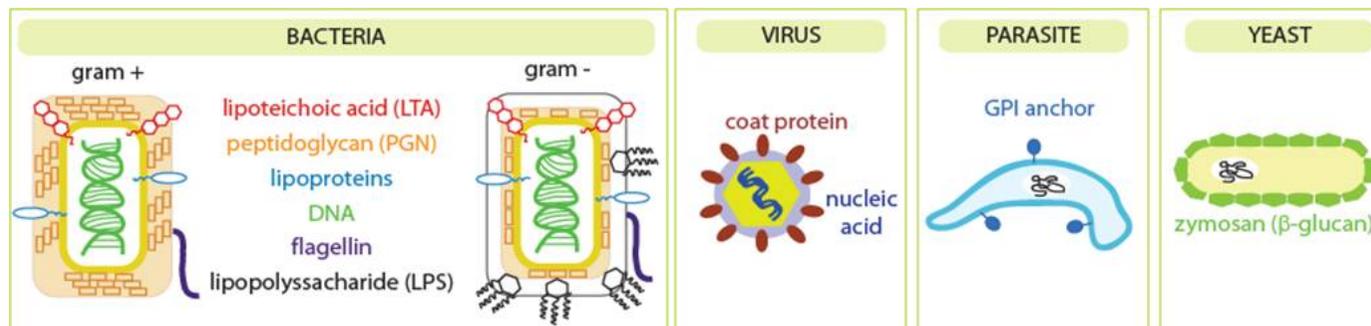
- ❖ Flagellina batterica

Acidi nucleici (RNA o DNA)

- ❖ Acidi nucleici microbici di solito hanno caratteristiche che vengono riconosciute come "non self" dall'ospite.

Posizione: gli acidi nucleici microbici possono trovarsi in posizioni specifiche (**endosomi, dove normalmente gli acidi nucleici dell'ospite non sono presenti**). Per esempio, il TLR7 riconosce l'RNA virale negli endosomi.

Proprietà: gli acidi nucleici microbici hanno spesso una struttura, una lunghezza o una modifica specifica (**DNA batterico contiene ripetizioni non metilate di dinucleotidi CpG o l'RNA virale ds/ss**).



SAMPs

Funzioni:

- Capacità di terminare l'infiltrazione di leucociti infiammatori
- Segnali di arresto per limitare l'ulteriore reclutamento di leucociti.
- Miglioramento della fagocitosi dei leucociti apoptotici (efferocitosi) e dei detriti cellulari da parte dei macrofagi.
- I macrofagi, durante il processo di efferocitosi, sono stati osservati produrre SPM
- Diminuzione dello stress ossidativo
- Aumentano l'uccisione dei batteri da parte dei fagociti

Esempi di **Soppressori/Inibitori dei DAMPs (SAMPs)**

- ❖ Prostaglandina E2 (PGE2)
- ❖ Annexina A1 (AnxA1)
- ❖ Mediatori specializzati pro-risoluzione (SPM)
 - Resolvina E1 (RvE1) e la RvE2 sono state trovate per stimolare la citochina antinfiammatoria interleuchina 10 e la fagocitosi.
 - Lipossina A4 (LXA4), RvD1 e RvE1, così come l'intermedio maresina (MaR) eMaR => stimolano la transdifferenziazione dei macrofagi da M1-like a M2-like impegnati a eseguire la riparazione e la rigenerazione dei tessuti lesionati

SENSORI

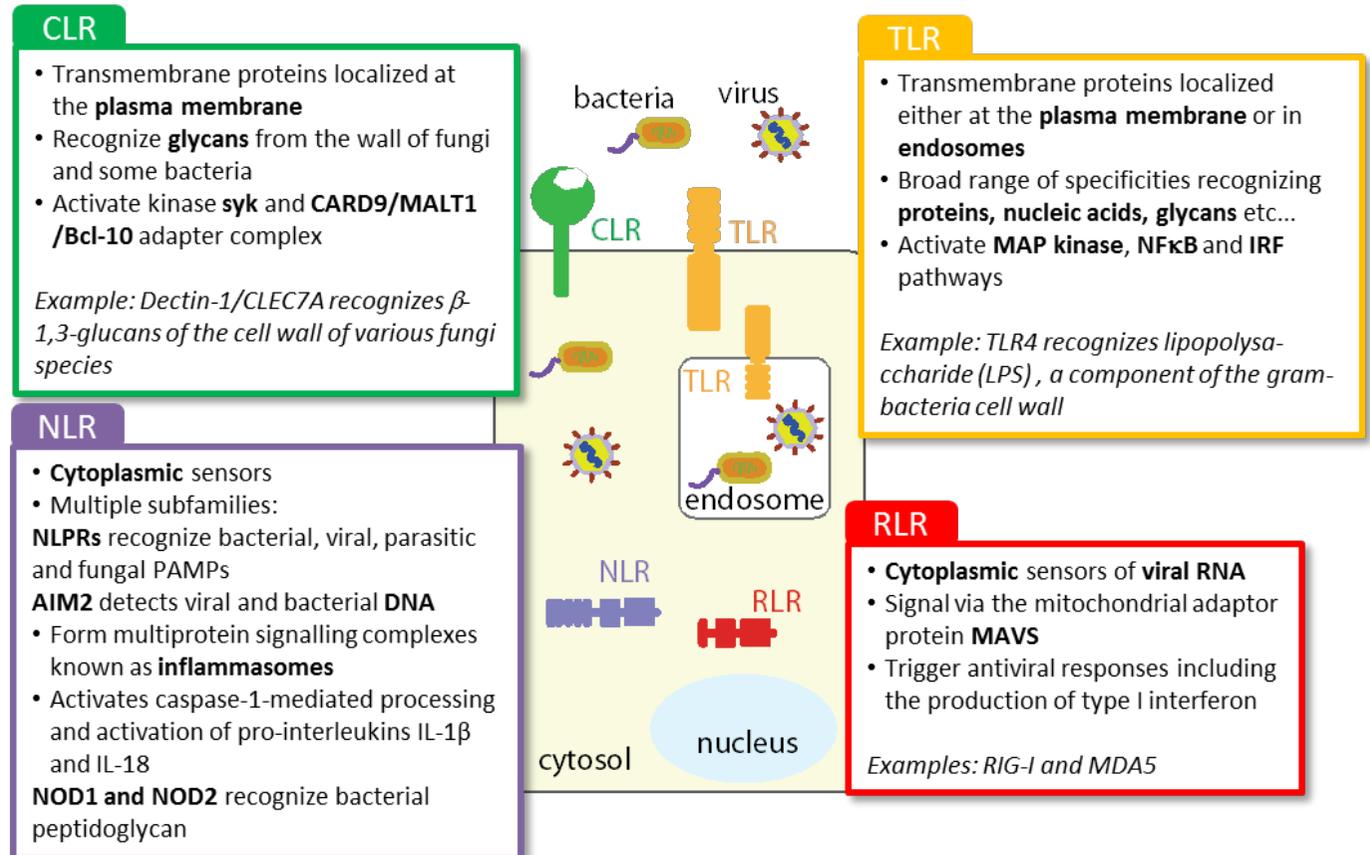
Pattern Recognition Receptors (PRRs)

- ❖ Per individuare gli agenti patogeni, il **sistema immunitario INNATO** è dotato di recettori chiamati **Pattern Recognition Receptors (PRRs)**.
- ❖ Sono espressi principalmente dalle cellule che presentano l'antigene (cellule dendritiche e i macrofagi), ma si trovano anche in altre cellule immunitarie e non immunitarie.

I PRR sono divisi in quattro famiglie:

- ❖ **Recettori Toll-like (TLR)**
- ❖ **Recettori simili al dominio di oligomerizzazione legato al nucleotide (NLR)**
- ❖ **Recettori per la lectina di tipo C (CLR)**
- ❖ **Recettori simili a RIG-1 (RLR)**

- ❖ **Localizzati "strategicamente" nella cellula:**
 - **Superficie cellulare** per riconoscere gli agenti patogeni extracellulari come i batteri o i funghi
 - **Citoplasma**
 - **Endosomi** dove "percepiscono" gli invasori intracellulari come i virus.
- ❖ Oltre al loro ruolo nell'immunità innata, alcuni di questi recettori (per esempio NLR) sono anche coinvolti nel rilevamento di segnali di "pericolo" derivanti da perturbazioni dei normali processi cellulari.

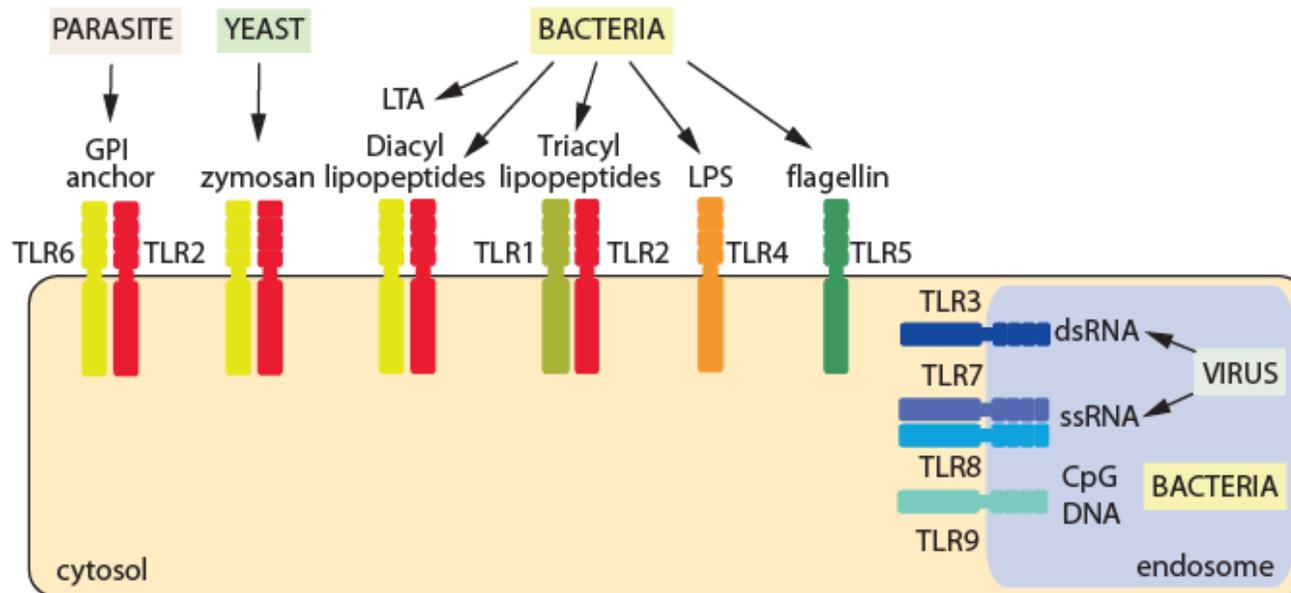


Recettori Toll-like (TLRs)

- ❖ Ruolo cruciale nell'avvio della risposta immunitaria innata.
- ❖ Nei mammiferi, il numero di TLR varia tra le specie (uomo ha 10 TLR, il topo ne ha 12).
- ❖ Ogni TLR ha un'ampia gamma di specificità (batteri, virus, funghi e parassiti).

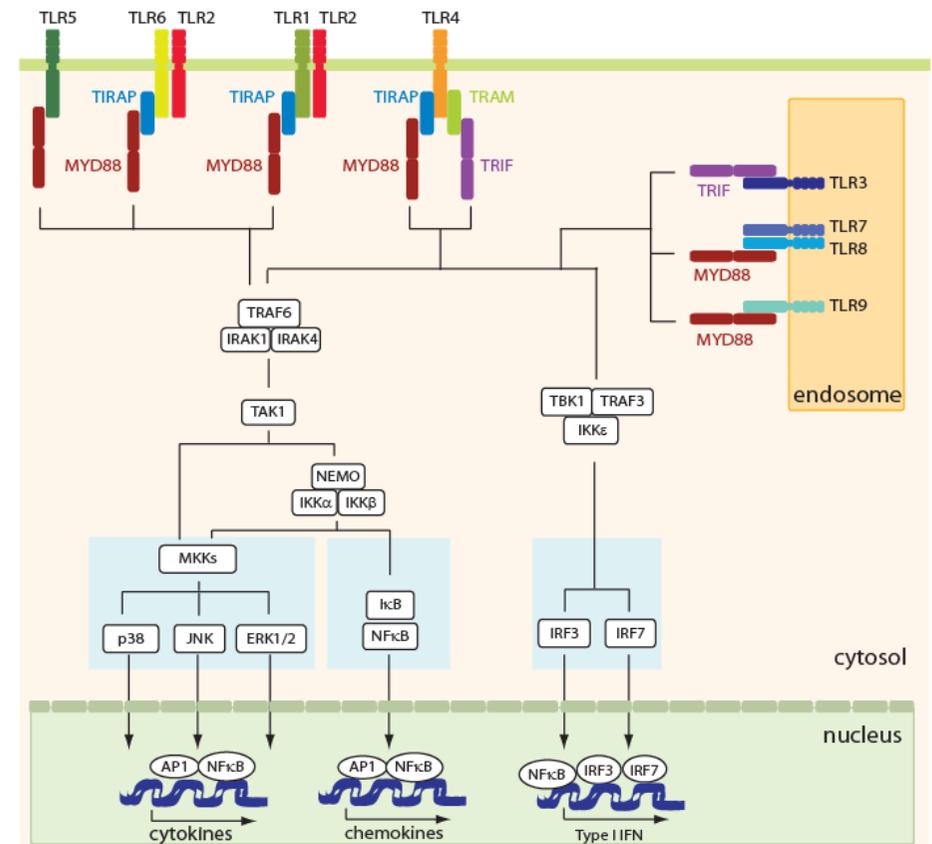
- TLR1, 2, 4 e 6 Lipidi batterici
- TLR3, 7 e 8 RNA virale
- TLR9 DNA batterico
- TLR5 e 10 Proteine batteriche o parassitarie

- ❖ I TLRs sono recettori **transmembrana** o **endosomici**

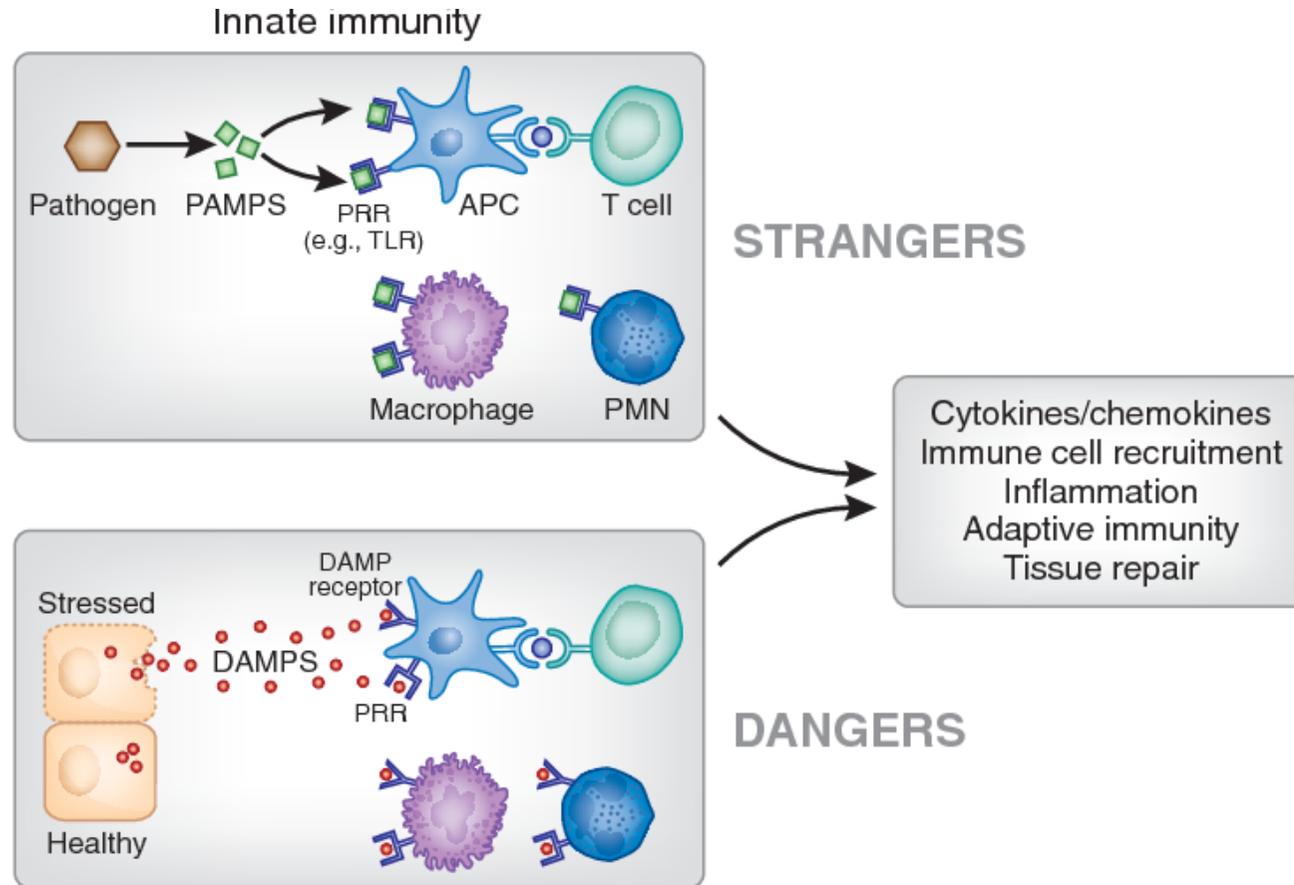


Risposte attivate dai TLRs

- ❖ Sono 3 le principali vie di segnalazione attivate dai TLR: **MAP Chinasi (ERK, p38 and JNK), NFκB e IRF.**
- ❖ Principali citochine indotte dalla stimolazione del TLR:
 - **Citochine pro-infiammatorie: IL-6, TNF-alfa e IL-12**
 - **Citochine antinfiammatorie: IL-10**
- ❖ Queste citochine "modellano" la risposta delle cellule T.
 - **Interferoni di tipo I (Es: IFN-alfa, IFN-beta) => risposte antivirali**
 - **Chemochine => attirano altre cellule immunitarie al sito dell'infezione**
 - **Recettori delle chemochine => permettono alle cellule attivate dal TLR di migrare verso i linfonodi**
 - **Molecole antimicrobiche**
 - **Molecole co-stimolatorie (CD80/86 e CD40) => coinvolte nell'attivazione delle cellule T da parte delle cellule APC**
- ❖ La segnalazione dei TLR è anche importante per migliorare la presentazione dell'antigene.
- ❖ Nonostante i diversi TLR abbiano diverse vie di segnalazione in comune, sono comunque in grado di "sintonizzare" la qualità, l'intensità e la durata di ciascuna di queste cascate di segnalazione per generare una risposta immunitaria specifica per il patogeno che stanno rilevando.



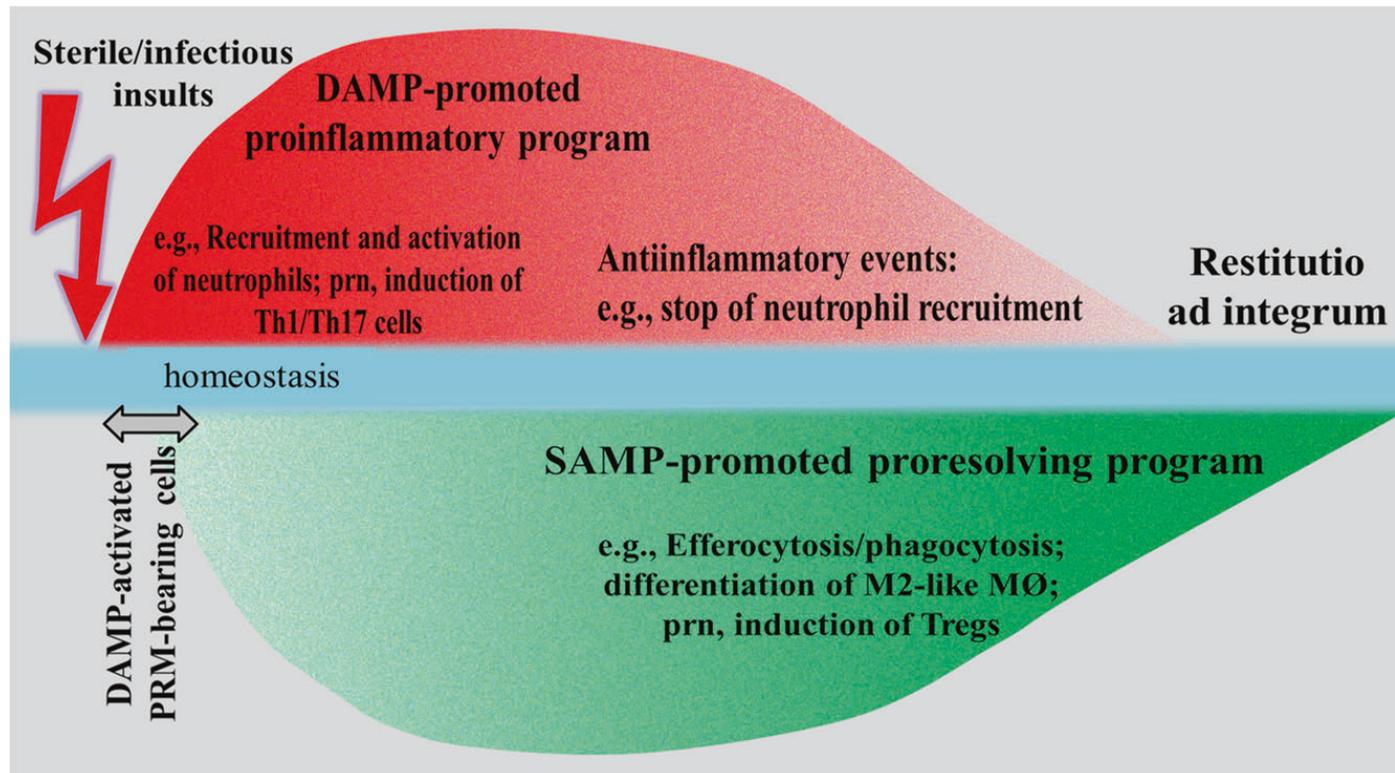
DAMPs / PAMPs => Infiammazione



DAMPs / SAMPs => Infiammazione +/- Infiammazione -

<https://doi.org/10.1038/s41435-021-00140-w>

Diagramma di risposta infiammatoria omeostatica controllata indotta da una lesione che porta alla restitutio ad integrum



- ❖ Risposta pro-infiammatoria promossa da DAMPs procede - quasi in parallelo – ad una risposta ANTI-INFIAMMATORIA SAMP-dipendente.
- ❖ Il breve ritardo dell'inizio della la risposta pro-resolving può essere spiegato dal fatto che SAMP in termini di DAMP soppressivi inducibili sono secreti da DAMP-attivate dalle cellule che esprimono PRR.

DAMPs danno-associato molecolare patterns, MØ macrofagi, prn = pro re nata (se necessario), PRR pattern recognition molecola, Tregs cellule T regolatrici, cellule Th1/17 cellule T helper tipo 1/17.

MEDIATORI

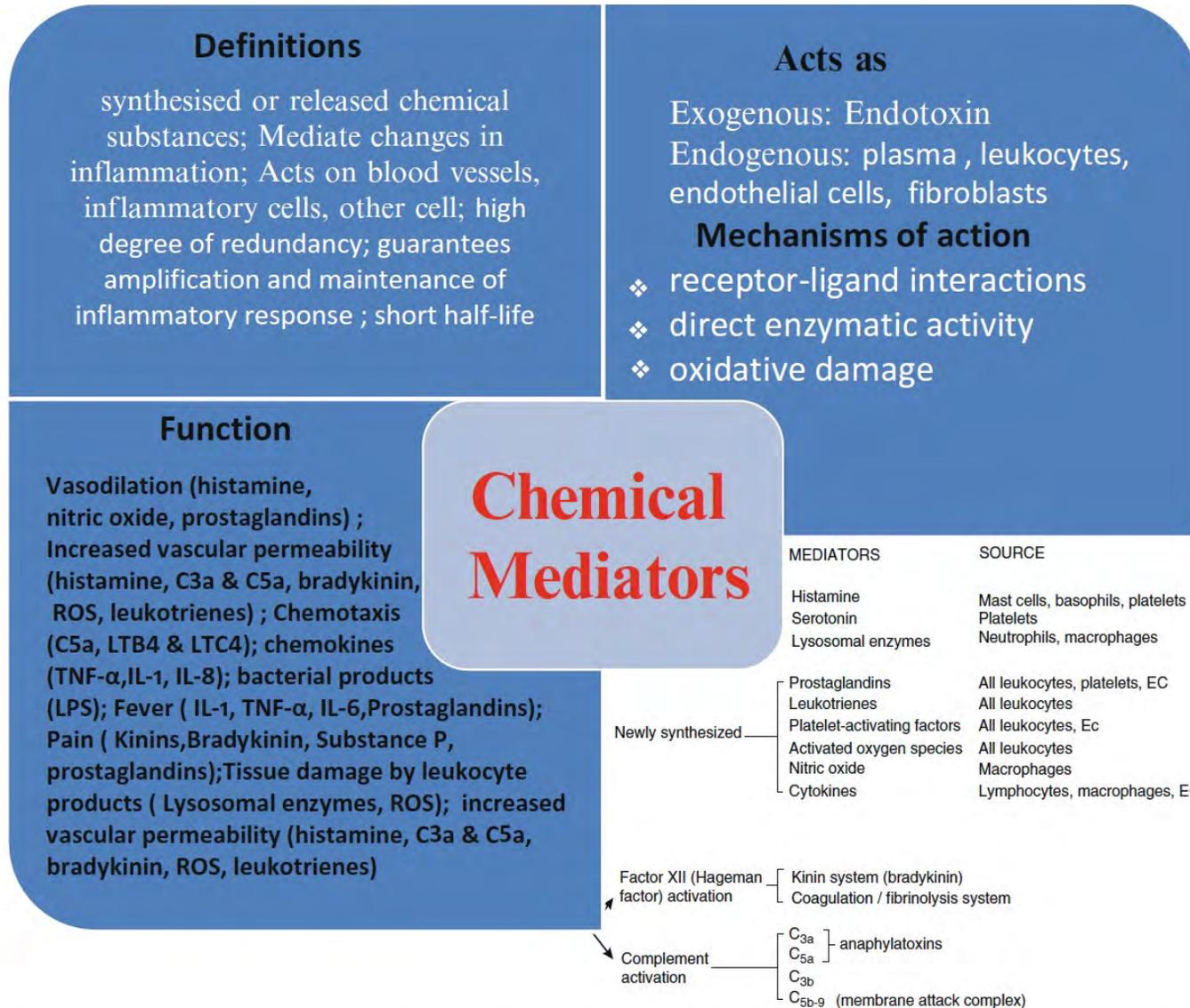


Fig.4.10 *Chemical mediators.* The definition, types, function, and mode of action of chemical mediators are revealed

MEDIATORI

Table 3-4 Principal Mediators of Inflammation

Mediator	Source	Action
Histamine	Mast cells, basophils, platelets	Vasodilation, increased vascular permeability, endothelial activation
Prostaglandins	Mast cells, leukocytes	Vasodilation, pain, fever
Leukotrienes	Mast cells, leukocytes	Increased vascular permeability, chemotaxis, leukocyte adhesion, and activation
Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)	Macrophages, endothelial cells, mast cells	Local: endothelial activation (expression of adhesion molecules). Systemic: fever, metabolic abnormalities, hypotension (shock)
Chemokines	Leukocytes, activated macrophages	Chemotaxis, leukocyte activation
Platelet-activating factor	Leukocytes, mast cells	Vasodilation, increased vascular permeability, leukocyte adhesion, chemotaxis, degranulation, oxidative burst
Complement	Plasma (produced in liver)	Leukocyte chemotaxis and activation, direct target killing (membrane attack complex), vasodilation (mast cell stimulation)
Kinins	Plasma (produced in liver)	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction, vasodilation, pain

Table 3-6 Cytokines in Inflammation

Cytokine	Principal Sources	Principal Actions in Inflammation
In Acute Inflammation		
TNF	Macrophages, mast cells, T lymphocytes	Stimulates expression of endothelial adhesion molecules and secretion of other cytokines; systemic effects
IL-1	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Similar to TNF; greater role in fever
IL-6	Macrophages, other cells	Systemic effects (acute phase response)
Chemokines	Macrophages, endothelial cells, T lymphocytes, mast cells, other cell types	Recruitment of leukocytes to sites of inflammation; migration of cells in normal tissues
IL-17	T lymphocytes	Recruitment of neutrophils and monocytes
In Chronic Inflammation		
IL-12	Dendritic cells, macrophages	Increased production of IFN- γ
IFN- γ	T lymphocytes, NK cells	Activation of macrophages (increased ability to kill microbes and tumor cells)
IL-17	T lymphocytes	Recruitment of neutrophils and monocytes

IFN- γ , Interferon- γ ; IL-1, Interleukin-1; NK cells, natural killer cells; TNF, tumor necrosis factor.

The most important cytokines involved in inflammatory reactions are listed. Many other cytokines may play lesser roles in inflammation. There is also considerable overlap between the cytokines involved in acute and chronic inflammation. Specifically, all the cytokines listed under acute inflammation may also contribute to chronic inflammatory reactions.

EFFETTORI & TERMINATORI

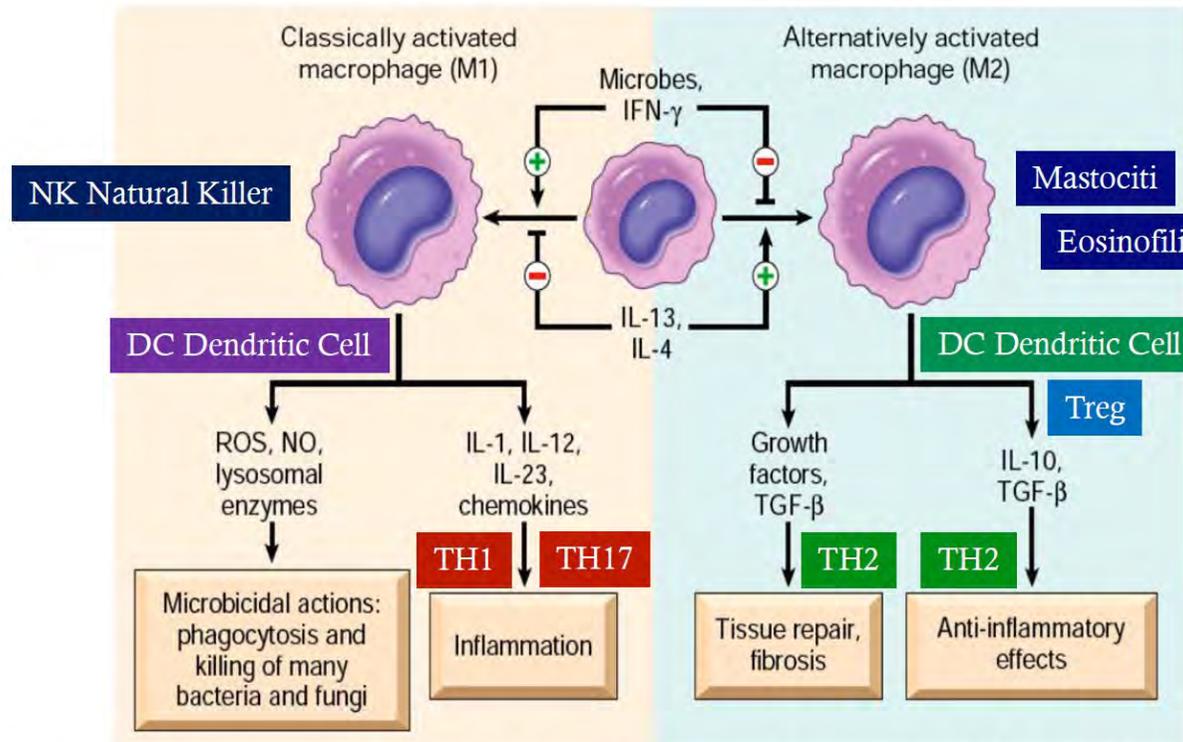


Figure 3-20 Classical and alternative macrophage activation. Different stimuli activate monocytes/macrophages to develop into functionally distinct populations. Classically activated macrophages are induced by microbial products and cytokines, particularly IFN- γ . They phagocytose and destroy microbes and dead tissues and can potentiate inflammatory reactions. Alternatively activated macrophages are induced by other cytokines and are important in tissue repair and the resolution of inflammation.

EFFETTORI & TERMINATORI

EFFETTORI

- ❖ **Neutrofili N1**
- ❖ **Macrofagi M1**
- ❖ **Linfociti Th1**
- ❖ **Linfociti Th17**

TERMINATORI

- ❖ **Neutrofili N2**
- ❖ **Macrofagi M2**
- ❖ **Linfociti Treg**

Infiemmazione

Definizione

L'infiammazione è una reazione di un tessuto e della sua rete vascolare ad una lesione patogenetica. E' caratterizzata da:

- Alterazioni del calibro vascolare
- Movimenti di fluidi verso gli spazi extravascolari
- Migrazione di leucociti dal sangue verso gli spazi extravascolari
- Generazione di mediatori infiammatori

Fasi dell'Infiammazione

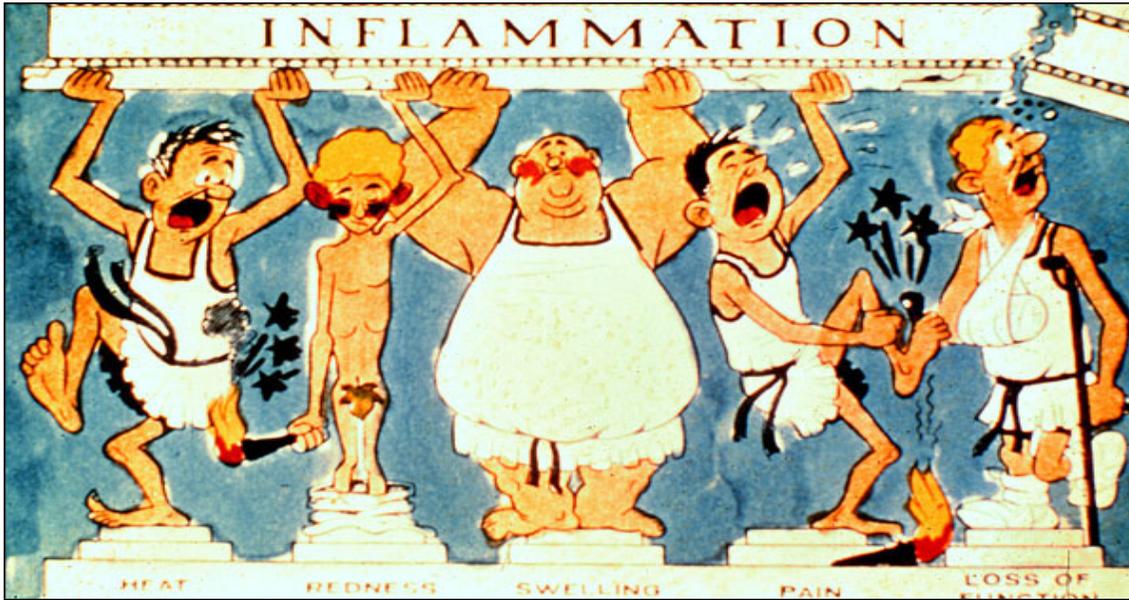
•INIZIO

•AMPLIFICAZIONE

•TERMINAZIONE

Inflammation

SEGNI CARDINALI (Celso 2 AC)



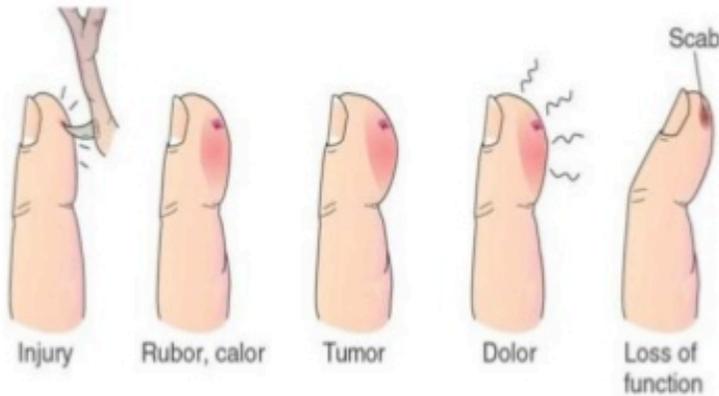
CALOR
CALORE

RUBOR
ROSSORE

TUMOR
GONFIORE

DOLOR
DOLORE

FUNTIO LAESA
LESA FUNZIONE
(Virchow)



"Cardinal Signs" of Inflammation (Fluid Phase)		
In Latin	In English	Primary Cause
Rubor	Redness	Histamine → increased fluid (blood) into the tissue
Calor	Heat	
Tumor	Swelling/Edema	Bradykinin and PGE2
Dolor	Pain	



Inflammation

Cause & Fenomeni LOCALI

- ✓ **Cause fisiche**
 - Traumi
 - Radiazioni
 - Alte e basse temperature
 - Corpi estranei
- ✓ **Cause chimiche**
 - Sostanze denaturanti
 - Sostanze tossiche
- ✓ **Cause biologiche**
 - Infezioni e infestazioni
 - Risposte immunitarie
 - Necrosi
- ✓ **Alterazioni del flusso nel microcircolo e conseguente iperemia**
- ✓ **Permeabilizzazione dell' endotelio dei capillari e delle venule alle proteine plasmatiche e formazione dell' essudato**
- ✓ **Fuoriuscita dei leucociti dal vaso e fenomeni cellulari**

Denominazione d'origine controllata...

Prefissi anatomici	Infiemmazione
Arter-(arteria)	Arterite
Oste-(osso)	Osteite
Encefal-(encefalo)	Encefalite
Blefar-(palpebra)	Blefarite
Colecist-(cistifellea)	Colecistite
Epat-(fegato)	Epatite
Stomat-(bocca)	Stomatite

Si utilizza il suffisso “-ite” (= infiammazione).

Gli stessi prefissi possono essere usati con suffissi quali:

1. **-osi** per indicare un insulto non infiammatorio risultante in danno ad un organo o tessuto in cui si rende preminente la Necrosi
2. **-opatia** per indicare che esiste un problema o una lesione in un organo o tessuto, ma la causa/patogenesi/natura della lesione non è del tutto chiara.

La distribuzione delle lesioni può essere:

1. **A focolaio**: lesione infiammatoria in una unica area (unica lesione ben delimitata);
2. **Multifocale**: con più aree di infiammazione di dimensioni variabili, ma tra di loro separate da un tramezzo di tessuto pressoché normale (tipico della pasteurellosi polmonare);
3. **Diffusa**: coinvolge tutto l'organo o il tessuto. A diversi stadi (tipiche lesioni virali o da sostanze tossiche).

Determinazione della durata delle lesioni:

1. **Iperacuta** → da ore a 3-5 giorni;
2. **Acuta** → da 3-5 giorni a 7-14 giorni;
3. **Subacuta** → da molti giorni a settimane;
4. **Cronica** → mesi, anni; (Cronica attiva → la cui causa non è stata eliminata e mantiene vivo lo stato infiammatorio, con momenti di ricomparsa dell'infiammazione acuta)

Infiemmazione

Caratteristiche della risposta infiammatoria

ACUTA

CRONICA

**Modificazioni
Vascolari**

**Vasodilatazione &
Aumento della
permeabilità**

Minime

PMN

No Replicazione

**Monociti/macrofagi
Si Replicazione**

**Modificazioni
Tissutali**

**Minime -
Separazione
da edema**

**Proliferazione cellulare
Fibrosi**

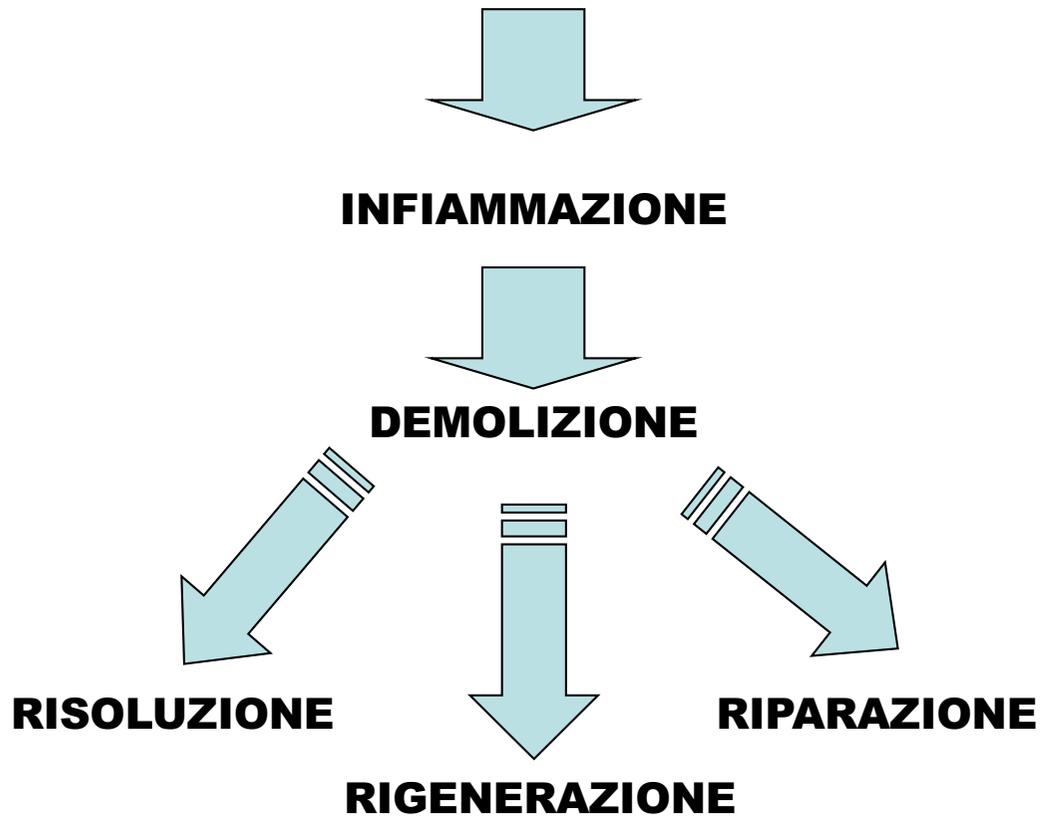
Inflammation: characteristics of the inflammatory response

INFIAMMAZIONE ACUTA

DANNO ACUTO

INFIAMMAZIONE CRONICA

DANNO PROLUNGATO



Inflammation ACUTA

- Accumulo di fluido e componenti plasmatici nel tessuto lesso
- Stimolazione delle piastrine nel circolo sanguigno
- Presenza di leucociti neutrofili (PMNs)

Inflammation CRONICA

- Plasmacellule, linfociti & macrofagi

Infiammazione

FASI dell' Infiammazione ACUTA

•Inizio

- **Stimolazione (danno) con alterazioni del microcircolo**
- **Alterazioni strutturali determinanti la fuoriuscita dal circolo sanguigno di fluidi**
- **Migrazione dei leucociti verso la zona lesa**

•Amplificazione

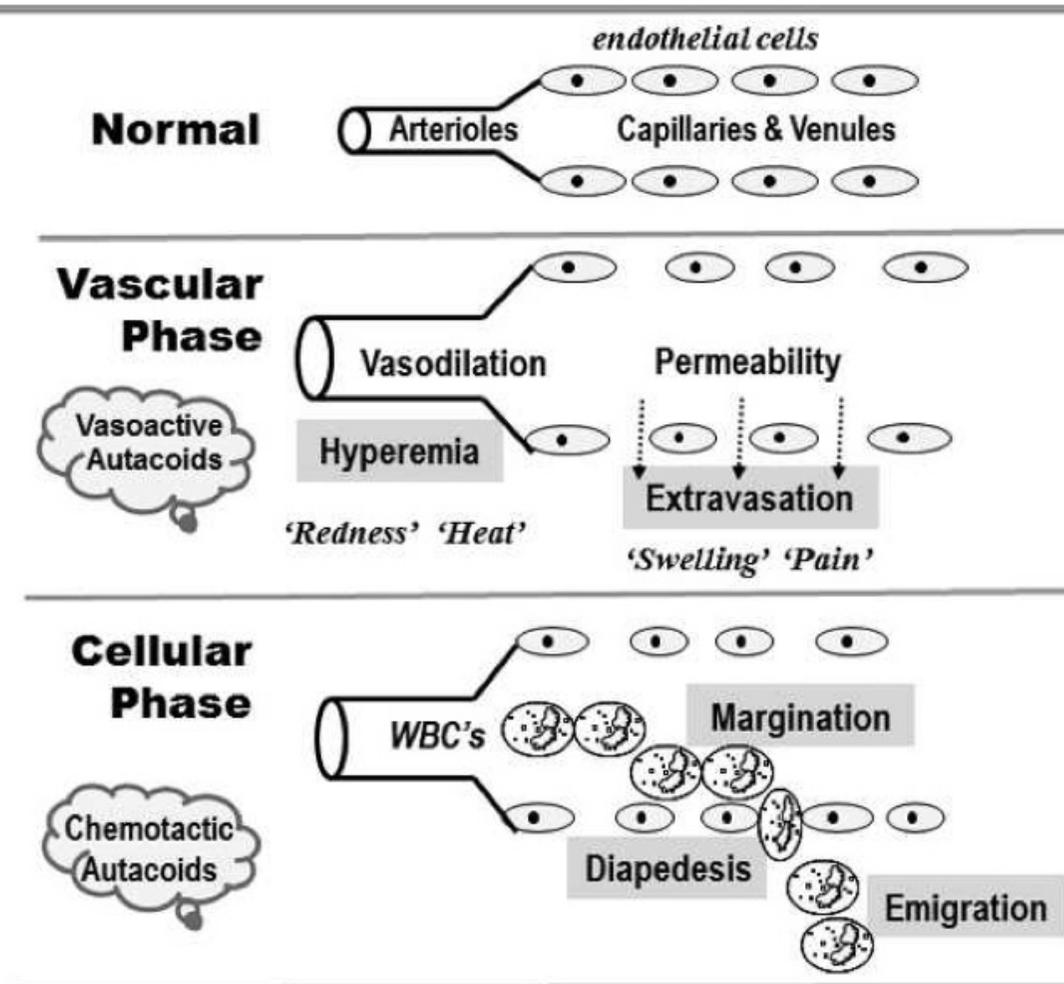
- **Attivazione & amplificazione dei mediatori infiammatori plasmatici e cellulari**

•Terminazione

- **Scomparsa & inibizione dei mediatori**

Infiammazione: Alterazioni vascolari

Inflammation



- ✓ **Vasocostrizione** temporanea seguita da
- ✓ **Vasodilatazione** duratura (**iperemia attiva**)
- ✓ **Aumento della permeabilità vascolare** con perdita di fluido e plasma verso lo spazio extravascolare (**iperemia passiva**)
- ✓ **Stasi**, con migrazione dei leucociti nei tessuti

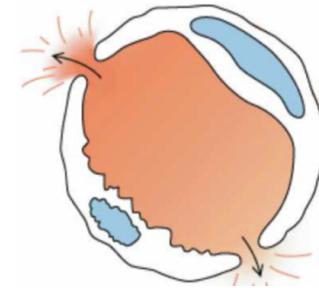
Iperemia attiva: Vasodilatazione arteriolare => rilascio fibrocellule muscolari lisce

Iperemia passiva o Fase della stasi: compressione delle venule da parte dell'essudato

Meccanismi di aumento della permeabilità

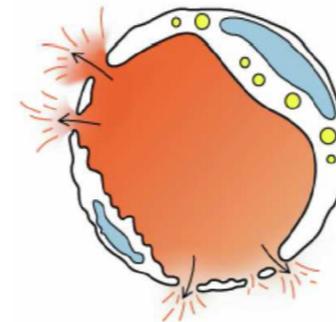
1- Formazione di fenestrazioni endoteliali

- contrazione delle cellule endoteliali
- riorganizzazione del citoscheletro



2- Danno endoteliale

- diretta
- mediata da leucociti

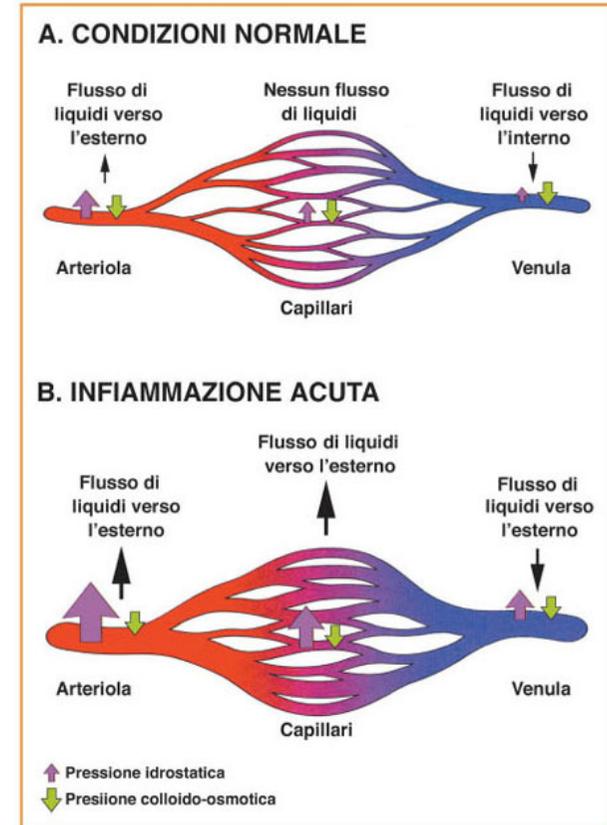
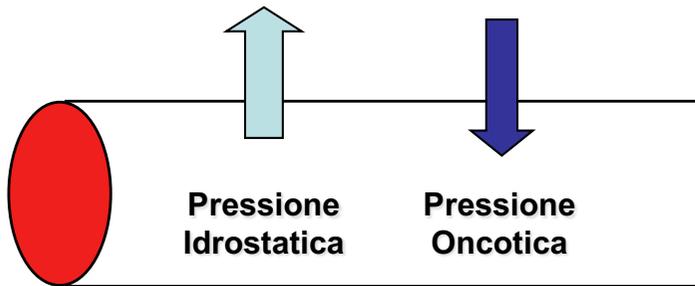


3- Aumentata transitosi (traffico vescicolare)

4- Angiogenesi

Regolazione normale della permeabilità vascolare

Fluido Extravascolare
(poche proteine e bassa pressione)



■ Figura 13.19 - Formazione dell'edema in relazione ai cambiamenti della pressione idrostatica e colloid-osmotica.

EDEMA

•Edema infiammatorio:

- Aumento temporaneo della permeabilità vascolare (da mediatori infiammatori sulle venule post-capillari)
- Danno diretto & irreversibile (bruciature)

•Edema non-infiammatorio:

- Edema polmonare da insufficienza cardiaca (incremento della pressione idrostatica)
- Sindrome nefrosica (diminuzione della pressione oncotica)

P. Oncot. tissutale 8 mmHg		P. Oncot. tissutale 20 mmHg	
P. Idrost. 32 mmHg	P. Idrost. 12 mmHg	P. Idrost. 50 mmHg	P. Idrost. 30mmHg
P. Oncoti. 28 mmHg	P. Oncoti. 28 mmHg	P. Oncoti. 28 mmHg	P. Oncoti. 28 mmHg
$\Delta P + 12$	$\Delta P - 8$	$\Delta P + 25$	$\Delta P + 22$

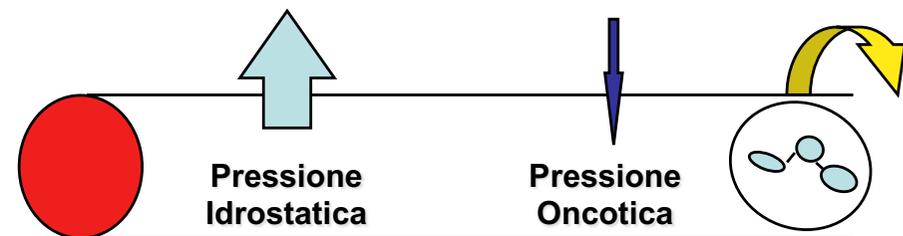
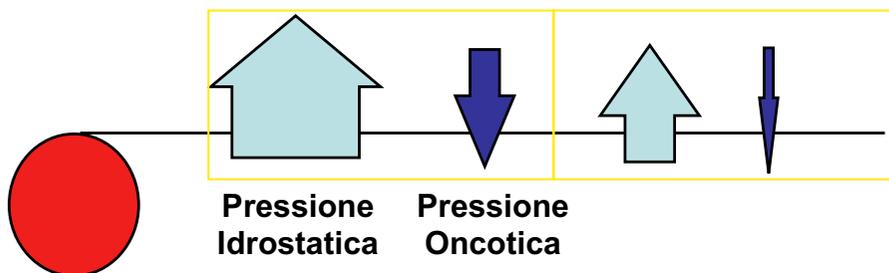
Essudato & Trasudato

PATOGENESI dell'EDEMA:

- INCREMENTO DELLA PRESSIONE IDROSTATICA
- DIMINUZIONE DELLA PRESSIONE ONCOTICA
- INCREMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE

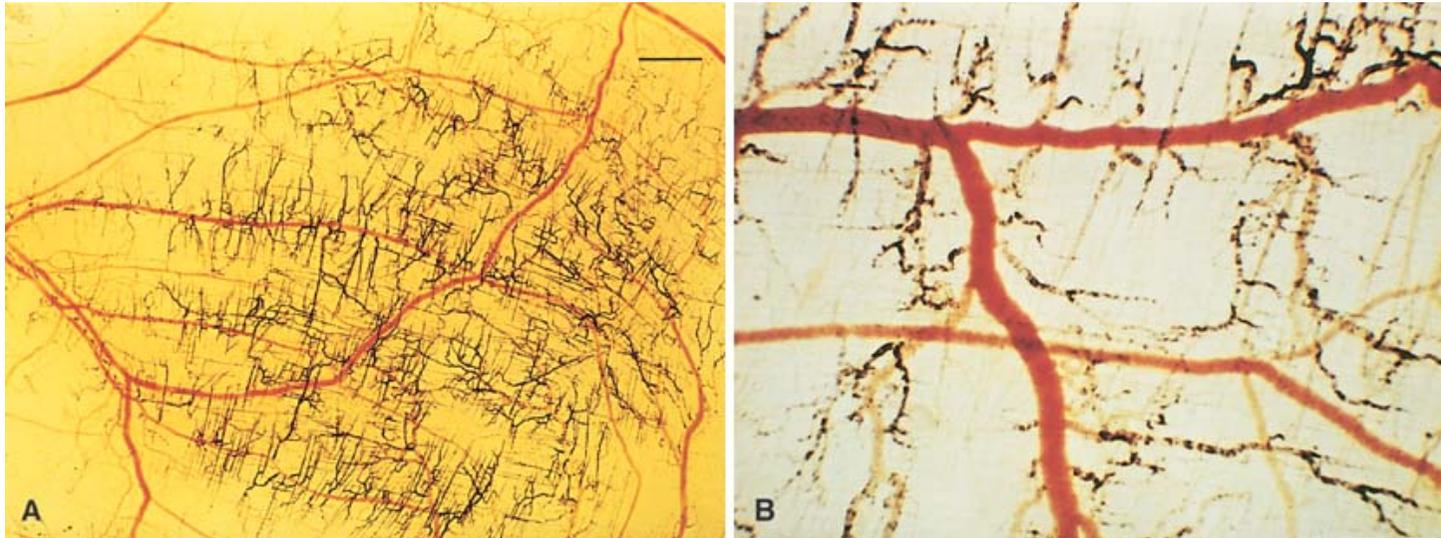
CARATTERI DELL'ESSUDATO E DEL TRASUDATO		
	<u>Essudato</u>	<u>Trasudato</u>
Aspetto	opalescente o torbido	limpido o opalescente
Colore	giallo citrino, ematico o giallastro	giallo citrino
pH	< 7.4	7.4
Peso specifico*	> 1.018	< 1.015
Contenuto proteico	> 2-3 g/100 ml	< 2-3 g/100 ml
Composizione delle proteine	simile a quella del plasma	prevalentemente albumina
Fibrinogeno	talvolta presente	assente
Prova di Rivalta**	positiva	negativa
Glucosio	assente o in tracce	sempre presente
Elementi citologici	presenti in numero variabile	scarsi

* Peso specifico del plasma = 1.027. Peso specifico del filtrato aproteico del plasma = 1.010
** Precipitazione di macromolecole (glicoproteine?) presenti nei focolai infiammatori in una soluzione allo 0.1% d'acido acetico.



Diapedesi

Infiemmazione: aumento della permeabilità vascolare



<https://youtu.be/wlln1RNIEV8>

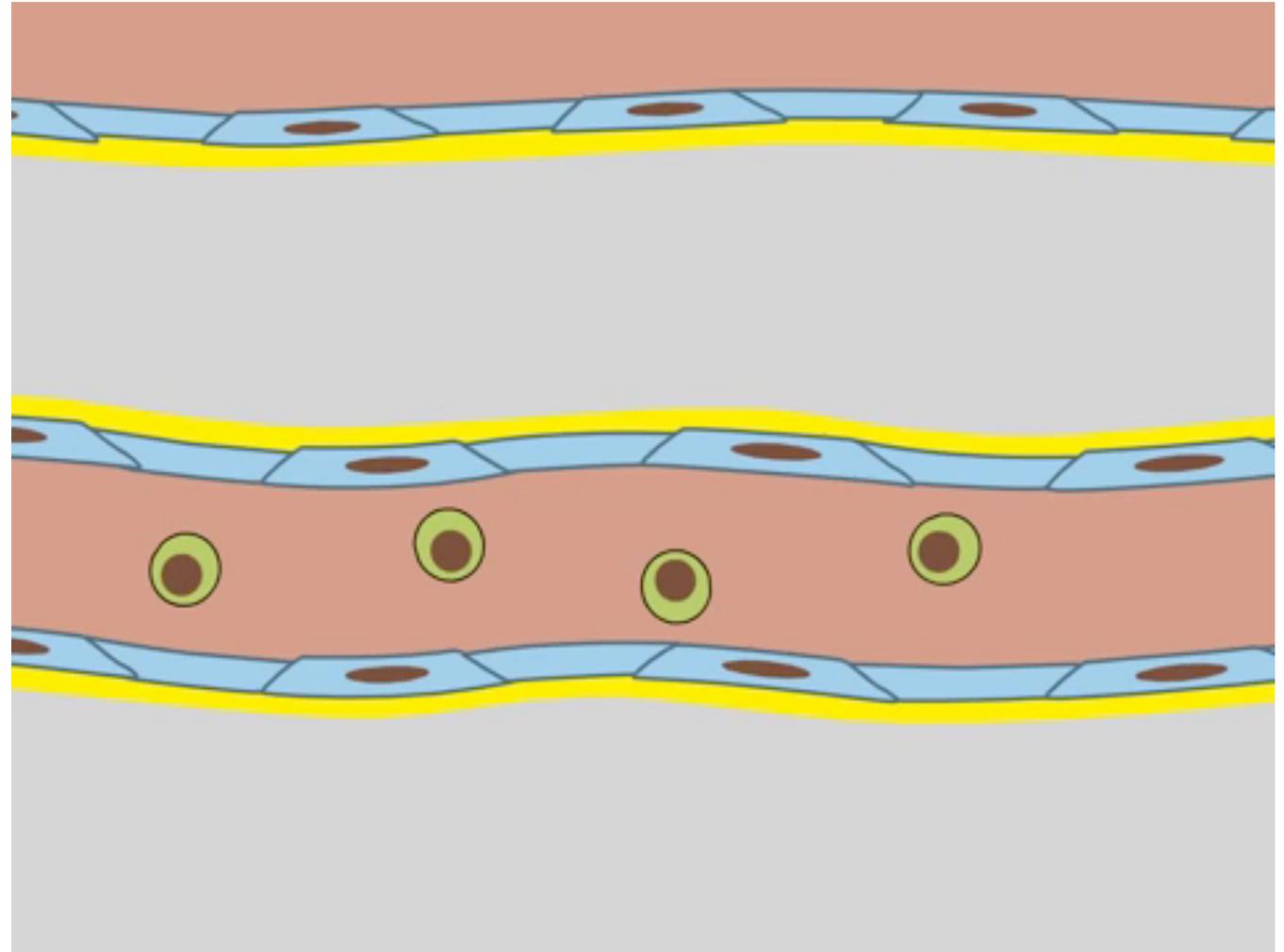
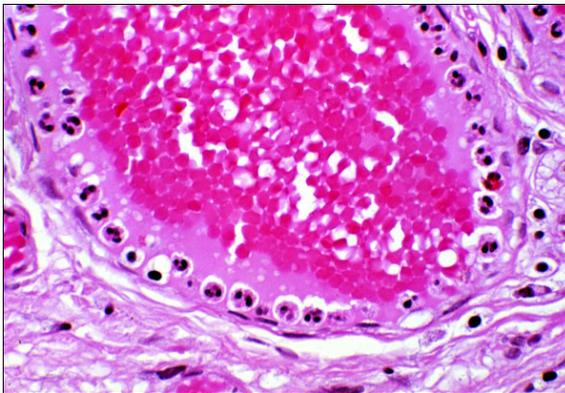
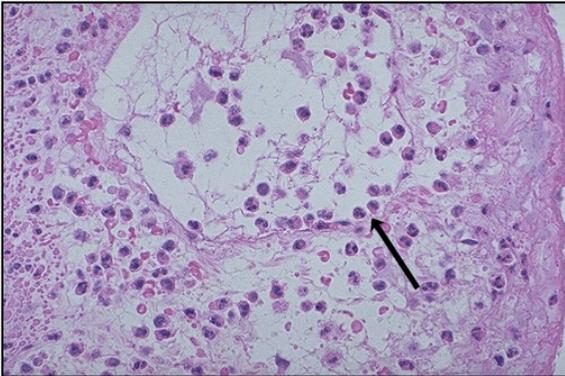
Edema



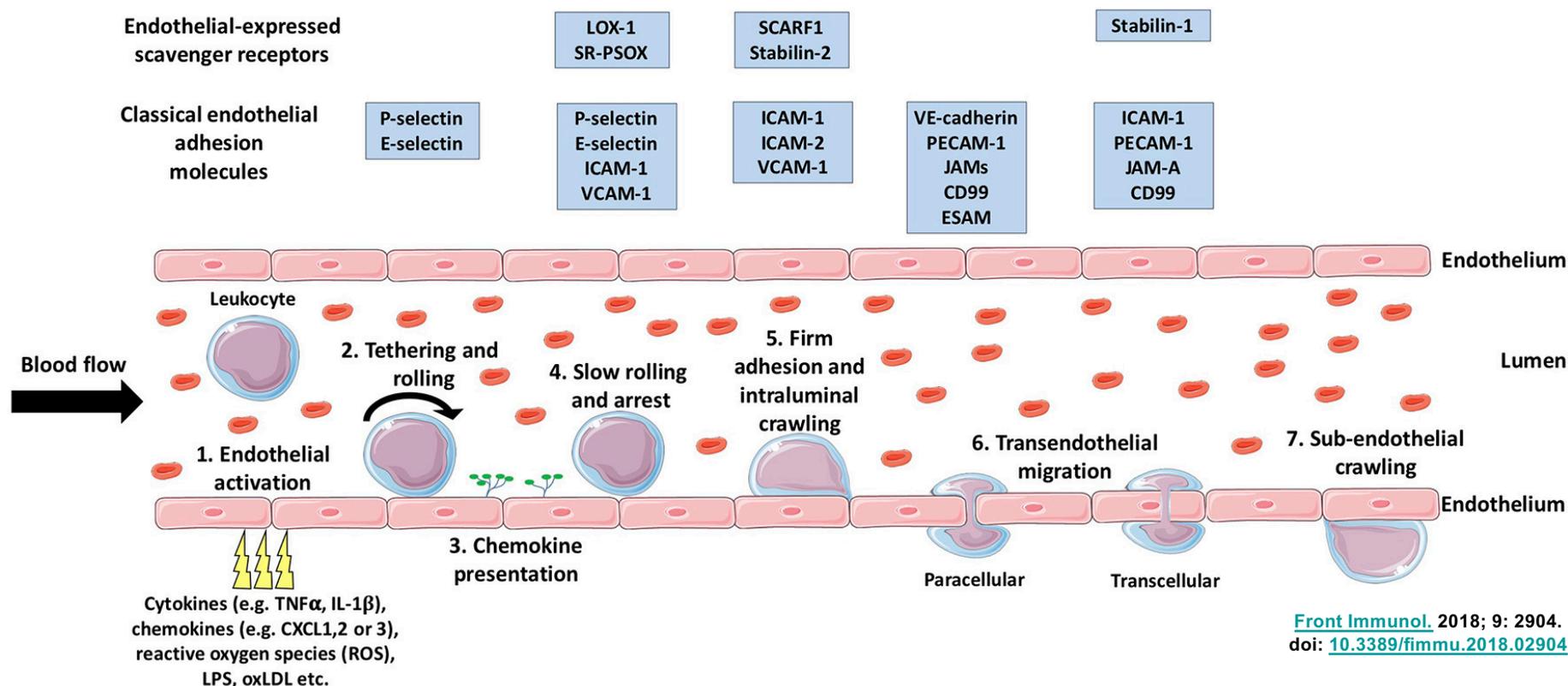
Inflammation: FUORIUSCITA dei LEUCOCITI dai VASI

- **Eventi cellulari: FUORIUSCITA dei LEUCOCITI dai VASI e FAGOCITOSI**
- **Marginazione, Rotolamento & Adesione**
- **Passaggio attraverso l'endotelio (diapedesi)**
- **Migrazione verso il sito leso risalendo un gradiente chemiotattico**

<https://www.youtube.com/watch?v=LB9FYAo7SJU>



Cascata di adesione leucocitaria



- ❖ **Attivazione endoteliale** è innescata da una serie di stimoli endogeni o esogeni dal tessuto infiammato (1), che innescano il **legame dipendente dalla selectina** e il rotolamento dei leucociti lungo la superficie luminale del vaso (2).
- ❖ Successivamente, le **chemochine** sono presentate sulla superficie dell'endotelio (3) che attivano le **integrine** espresse dai **leucociti** permettendo la formazione di un legame più forte con i loro ligandi espressi dall'endotelio.
- ❖ La formazione di questi legami più forti tra leucociti ed endotelio porta all'**arresto** del **leucocita** (4), in seguito al quale si verifica lo "**strisciamento**" **intraluminal** (5).
- ❖ Successivamente, il **leucocita migra** (6) attraverso il percorso **paracellulare** o **transcellulare**.
- ❖ Una volta che il leucocita ha attraversato lo strato endoteliale, può intraprendere "**strisciamento**" **sub-endoteliale** (7), prima di migrare verso il tessuto bersaglio vero e proprio.

Marginazione e Rotolamento

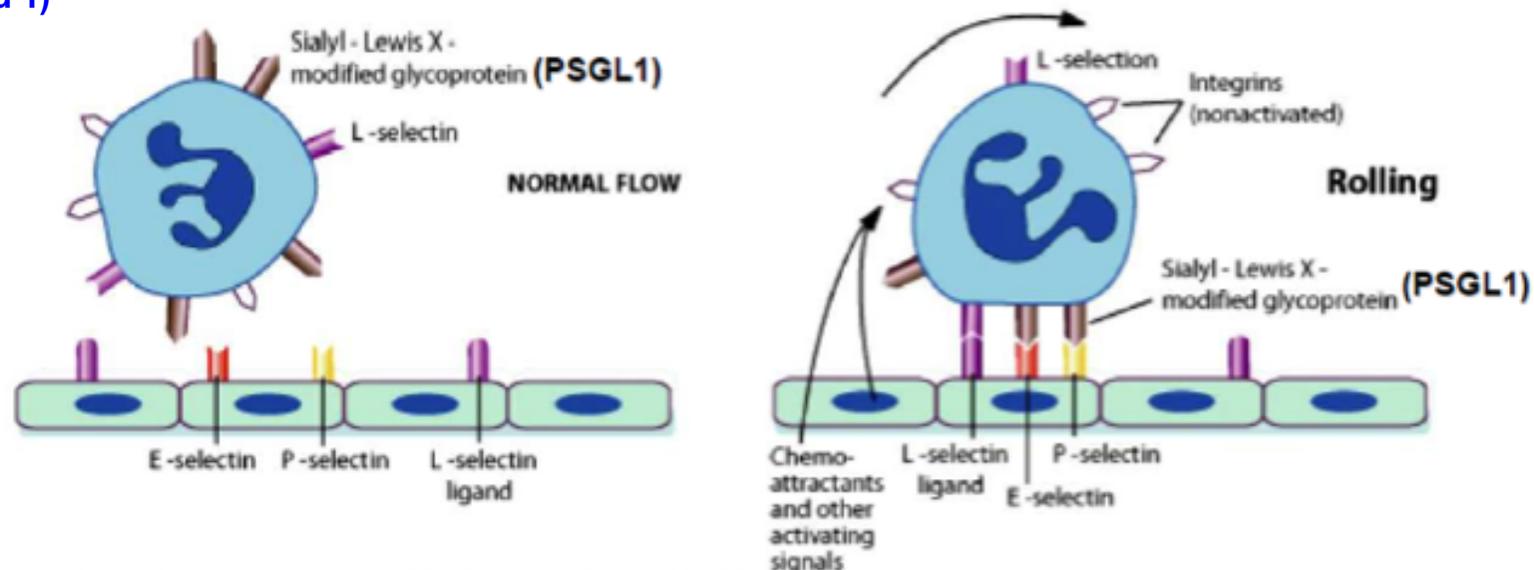
Dopo la marginazione i leucociti cominciano a rotolare sulle cellule endoteliali, il che comporta la presenza di deboli interazioni tra molecole esposte sulle superfici di entrambe le cellule:

CELLULE ENDOTELIALI:

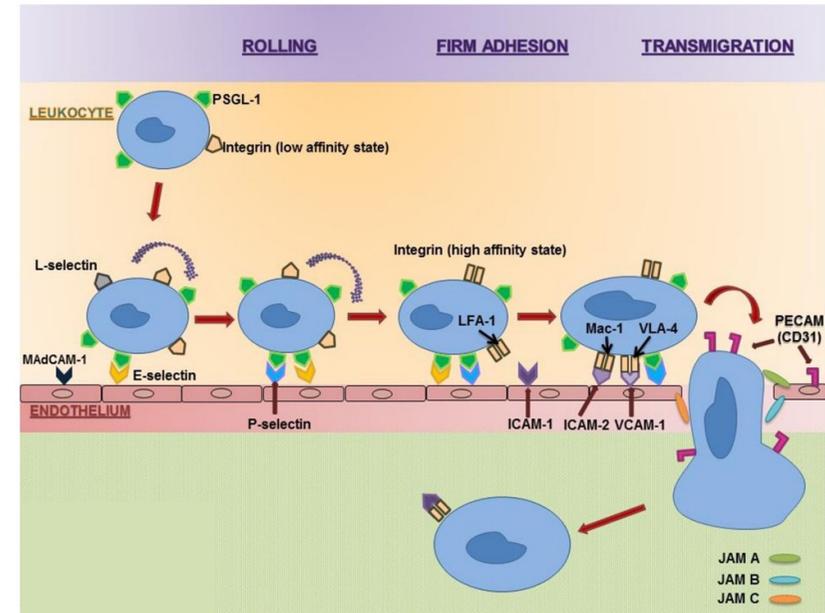
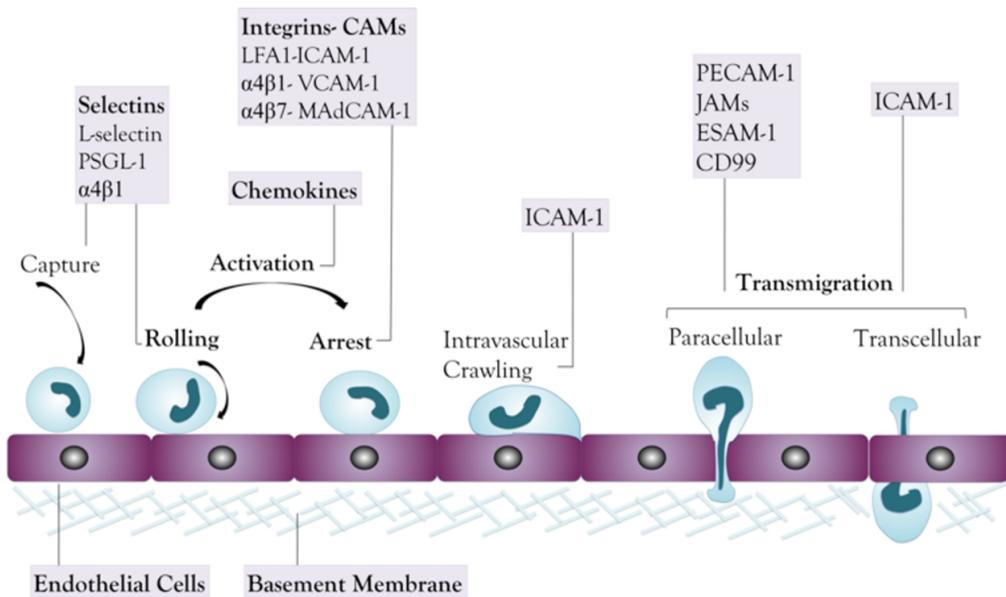
- **SELECTINE P:** sono molecole presintetizzate raccolte in vacuoli chiamati Corpuscoli di Weibel-Palade. Quando le cellule endoteliali vengono attivate i vacuoli si fondono con la membrana citoplasmatica e espongono al lume del vaso le selectine.
- **SELECTINE E:** sono molecole che vengono sintetizzate ex-novo quando la cellula endoteliali viene attivata da IL1 e TNF

LEUCOCITI:

- **Selectina L (CD62L):** espressa a livello della superficie leucocitaria, interagisce con i ligandi espressi dall'endotelio
- **Carboidrati sialilati** collegati alle famiglie **Lewis X e Lewis A** (sialil-Lewis X o **PSGL-1, P-Selectin Glycoprotein Ligand 1**)



Adesione & Diapedesi



<https://youtu.be/Fbzb75HA9M8>

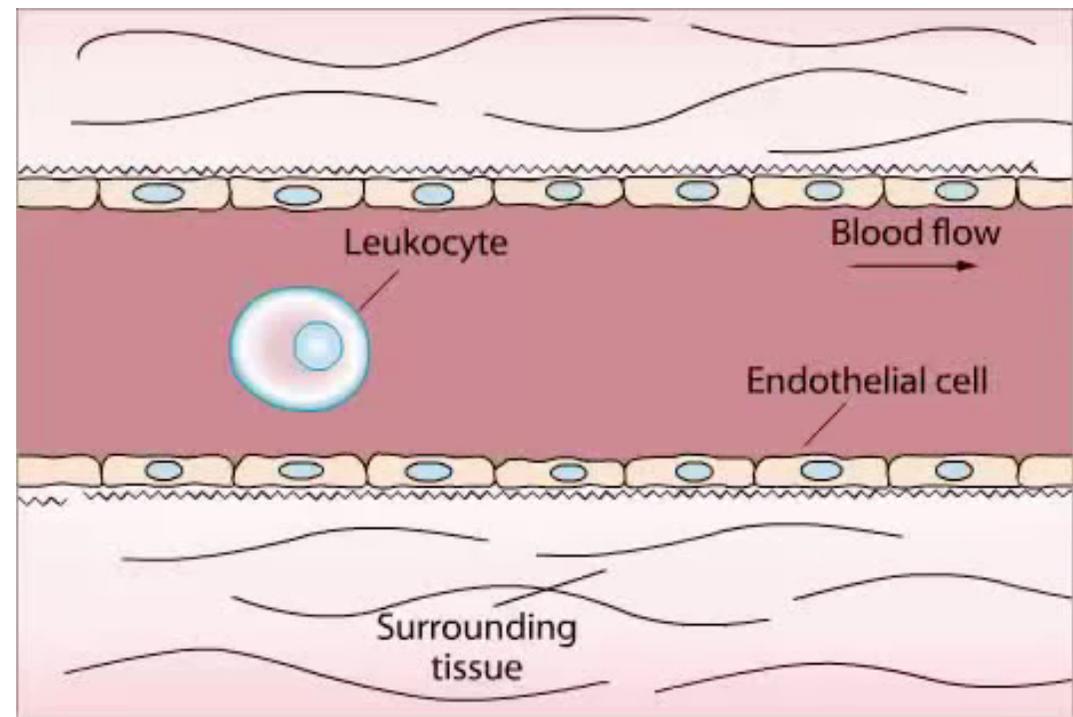
<https://www.semanticscholar.org/paper/MAdCAM-1-expression-and-function-in-human-liver.-Liaskou/8651f083ef7545d8ba48be5d647a2139c26c53ed>

Adesione stabile:

- INTEGRINE (ICAM-1, VCAM-1) e molecole della famiglia delle Immunoglobuline LFA-1 e VLA-4)

DIAPEDESI

- PECAM1 (CD31)



Terapie basate sull'inibizione delle molecole di adesione

Table 1 | Approved integrin-targeting drugs

Generic name (brand name; manufacturer)	Chemotype; route of administration	Target; mechanism of action	Indication	Dose ¹⁸⁵	Date of regulatory approval
Lifitegrast (Xiidra; Novartis)	Small molecule; topical	α L β 2 (LFA-1) antagonist; prevents lymphocyte adhesion, thereby reducing T cell-mediated inflammation	Dry eye disease	1 drop in each eye every 12 h	July 2016
Vedolizumab (Entyvio; Takeda)	Biologic (humanized mAb); i.v. infusion	α 4 β 7 antagonist; inhibits binding to MADCAM1, thereby preventing T cells from homing to the gut	Ulcerative colitis and Crohn's disease	300 mg infused over 30 min at weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks thereafter	May 2014
Natalizumab (Tysabri; Biogen)	Biologic (humanized mAb); i.v. infusion	Pan- α 4 antagonist; inhibits ligand binding to α 4 β 7 and α 4 β 1, thus reducing homing of T cells to the gut (in Crohn's disease) and across the blood-brain barrier (in multiple sclerosis)	Multiple sclerosis and Crohn's disease	300 mg infused over 1 h every 4 weeks	November 2004
Efalizumab (Raptiva; Genentech/Merck Serono)	Biologic (humanized mAb); s.c. injection	α L antagonist; targets lymphocyte-specific α L β 2, preventing lymphocyte activation and migration	Plaque psoriasis	0.7 mg kg ⁻¹ followed by 1 mg kg ⁻¹ weekly	October 2003 (withdrawn 2009)
Tirofiban (Aggrastat; Mediceure & Correvio)	Small molecule; i.v. infusion	α IIb β 3 antagonist, RGD mimetic; prevents platelet aggregation by inhibiting binding to fibrinogen	Acute coronary syndrome and thrombotic cardiovascular events	25 mg kg ⁻¹ followed by 0.15 mg kg ⁻¹ min ⁻¹ for 18 h	August 1998
Eptifibatide (Integrilin; Takeda, GSK, Merck)	Small molecule (heptapeptide); i.v. injection	α IIb β 3 antagonist, RGD mimetic; prevents platelet aggregation by inhibiting binding to fibrinogen	Acute coronary syndrome and thrombotic cardiovascular events	180 mg kg ⁻¹ followed by 2 mg kg ⁻¹ min ⁻¹ for up to 72 h	May 1998
Abciximab (ReoPro; Centocor, Inc./Eli Lilly/Janssen Biotech, Inc.)	Biologic (antigen-binding fragment); i.v. injection	Pan- β 3 antagonist; inhibits binding of integrin α IIb β 3 to fibronectin, thus preventing platelet aggregation	Acute coronary syndrome and thrombotic cardiovascular events	0.25 mg kg ⁻¹ , followed by 10 mg kg ⁻¹ min ⁻¹ for 12 h	December 1994

Successful drugs gaining regulatory approval are tabulated in order of approval date, with most recent first. GSK, GlaxoSmithKline; i.v., intravenous; mAb, monoclonal antibody; MADCAM1, mucosal addressin cell adhesion molecule 1; RGD, Arg-Gly-Asp; s.c., subcutaneous.

Terapie basate sull'inibizione delle molecole di adesione

<https://youtu.be/yI-0BKlp624>



Infiammazione

CHEMIOTASSI: Mediatori

Chemiotassi

Processo di migrazione cellulare dinamico che segue un gradiente di concentrazione

Mediatori esogeni:

N-formil metionina, aminoacido terminale dei peptidi di origine batterica
Lipidi derivati dalle membrane distrutte o danneggiate (incluso LPS)

Mediatori endogeni:

Proteine del Complemento (C5a)
Chemochine, particolarmente IL-8
Metaboliti dell'acido Arachidonico (LTB₄)

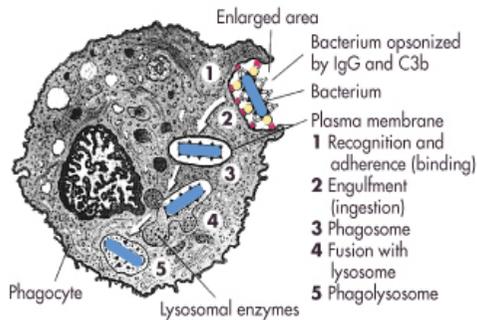
L'iniziale reclutamento dei neutrofili dipende dal prodotto C5a e dai metaboliti dell'acido arachidonico. Il reclutamento prolungato (dalle 6 alle 48 ore) è mediato dalla produzione di citochine chemiotattiche

<https://youtu.be/ZUUfdP87Ssg>



Inflammatione

FAGOCITOSI

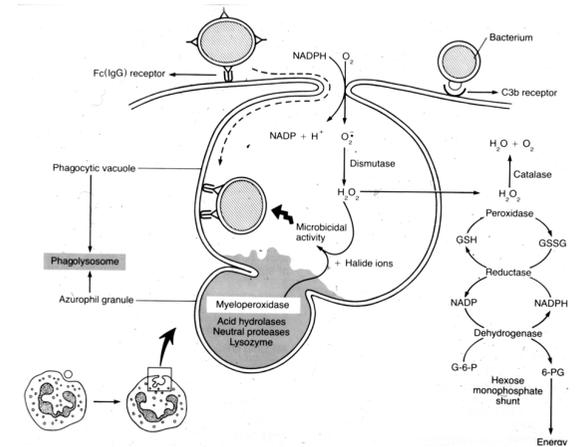
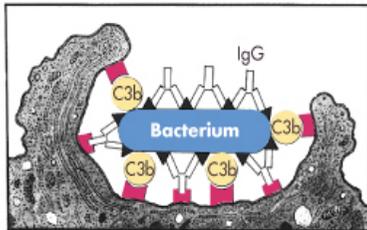


La **chemiotassi** direziona PMNs (e più tardi i Macrofagi) verso il sito di danno dove la fagocitosi ha luogo
 Gli agenti lesivi sono "mangiati" dai PMN attivati
 Evento necessario per la fagocitosi => Opsonizzazione:

- **Anticorpi**
- **Complemento (C3b)**

Le "opsonine" legano specifici recettori sui PMN e permettono la chiusura della vescicola di fagocitosi a formare il fagosoma

Il fagosoma si fonde poi con il lisosoma a formare il fagolisosoma



Antimicrobial Systems in Neutrophils

Oxygen Dependent	Oxygen Independent
Myeloperoxidase	Lysozyme
Superoxide anion (O_2^-)	Lactoferrin
Hydroxyl radical (OH^-)	Cationic proteins
Singlet oxygen (1O_2)	Neutral proteases
Hydrogen peroxide	Acid hydrolases

Meccanismi di attività microbica nei PMNs:

Sistemi Ossigeno-dipendenti
NADPH ossidasi
MPO

Sistemi Ossigeno indipendenti

<https://youtu.be/7VQU28itVVw>

<https://youtu.be/ygkvXT1BmaA>



Infiammazione

Danno tissutale indotto dalle cellule infiammatorie

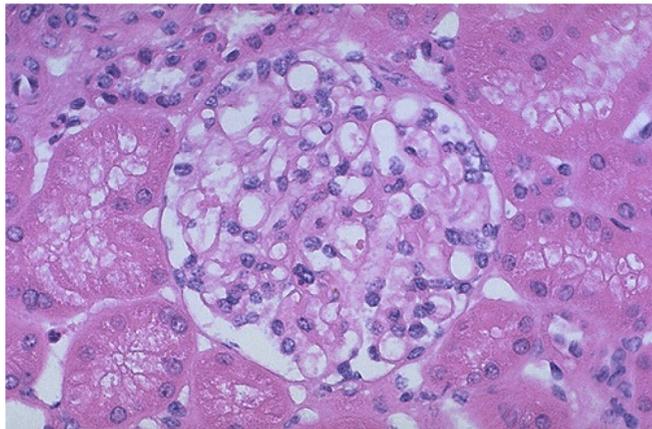
I granulociti **neutrofili** & **macrofagi** sono in grado di danneggiare i tessuti dove sono migrati, attraverso la liberazione del contenuto granulare e la formazione dei metaboliti attivi dell'ossigeno

•Metaboliti attivi dell'ossigeno

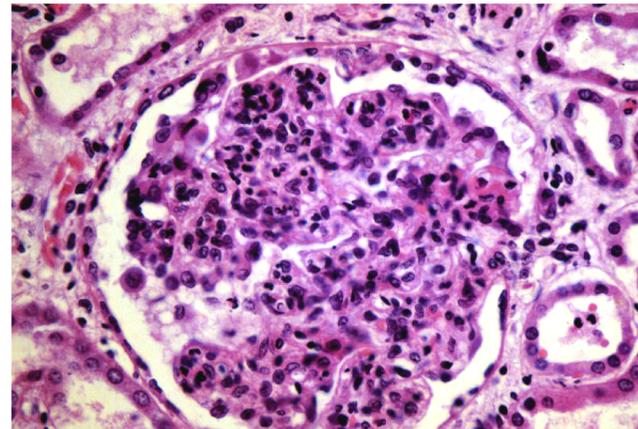
- Possono migrare attraverso le plasma membrane intatte
- Iniziano la perossidazione lipidica
- Reagiscono con il DNA
- Ossidano i gruppi sulfidrilici delle proteine
- Degradano i componenti della matrice cellulare

Enzimi lisosomiali

Poichè sono usati per degradare i microorganismi all'interno dei lisosomi, possono degradare anche proteine ed altre sostanze cellulari e tissutali
Generalmente l'attività delle proteasi è controllata da una serie di inibitori di proteasi presenti nel plasma (α_1 -anti-tripsina, α_2 -macroglobulina, *etc.*)



Glomerulo normale (contenente 50-100 nuclei)

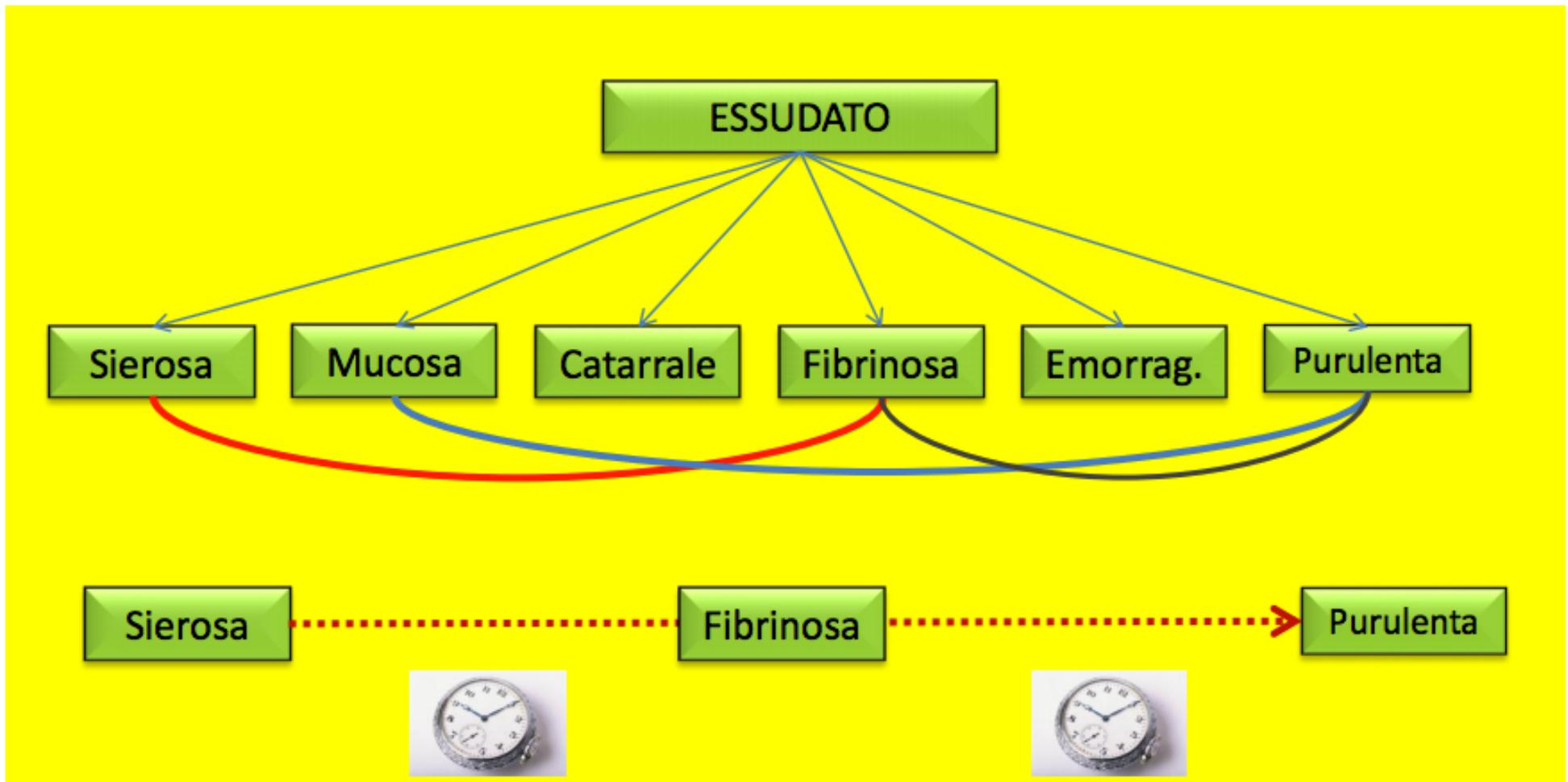


Glomerulonefrite post-streptococcica

Post-streptococcal glomerulonephritis, showing a hypercellular glomerulus. Most of the extra cells are neutrophils, reacting with immune complexes in the glomerular basement membrane. This is a very bad thing for the glomerulus, and it is usually destroyed and heals with a hyaline scar.

Tipi morfologici di infiammazione acuta

- L'infiammazione acuta è sempre caratterizzata **modificazione del calibro dei vasi e del flusso sanguigno**, aumento della permeabilità con formazione di **essudato** , **migrazione leucocitaria** (granulociti neutrofili)
- I tre eventi portano alla formazione del cosiddetto **essudato infiammatorio**, la cui composizione (acqua, proteine e cellule) varia a seconda del tipo di attività dei mediatori liberati, della sua causa specifica, del tipo di tessuto e della sede interessati .
- A seconda della prevalenza di una o di un'altra componente si distinguono vari tipi di essudato infiammatorio



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Eritematosa

- predomina iperemia attiva: modesta vasodilatazione => "Rossore"
- Interessa epitelio di rivestimento
- Esempi: Scottature solari, graffi, reazioni cutanee ad infezioni o un farmaco (eritema multiforme)

eritema solare



Irritazione cutanea



Eritema Multiforme

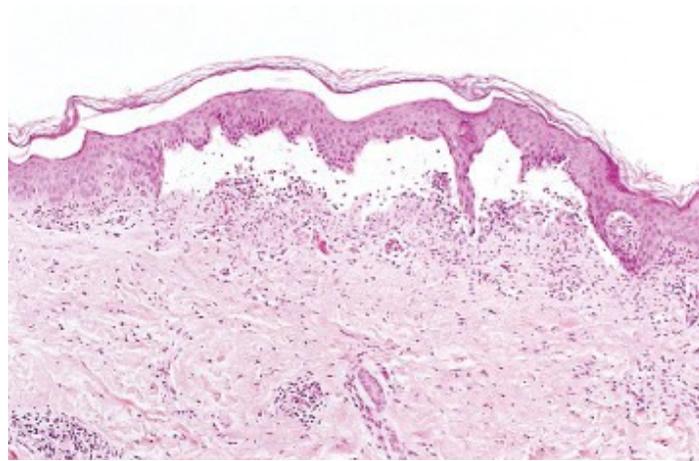


Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Sierosa

Sierosa

- **Con produzione di essudato, specialmente nelle sierose: pleure, peritoneo, pericardio ecc.**
- **Essudato limpido e chiaro a contenuto prevalentemente acquoso**
- **Contenente il 2.5-3% di proteine (soprattutto albumina)**
- **Assente il fibrinogeno (troppo grande)**
- **Sono interessati prevalentemente i tessuti lassi**
- **Esempi: ustioni, congelamenti**



vescicola cutanea da ustione che mostra l'epidermide separata dal derma da una raccolta locale di essudato sieroso

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Fibrinosa

Fibrinosa

Stimolo intenso, oppure applicato a un tessuto particolarmente ricco in microcircolo, per cui la permeabilizzazione consente la fuoriuscita del fibrinogeno, che coagula in fibrina

Se non si risolve rapidamente si può formare una rete spessa e viscosa di tessuto fibroso che oblitera le cavità e produce aderenze tra organi che in precedenza erano scorrevoli (pericardio, pleura ed anse intestinali) limitandone la funzione.

Essudato può contenere fagociti ed essere misto (forme sierofibrinose)

Esempi: infiammazione del polmone o delle sierose (pleura, pericardio, peritoneo, sinovia)

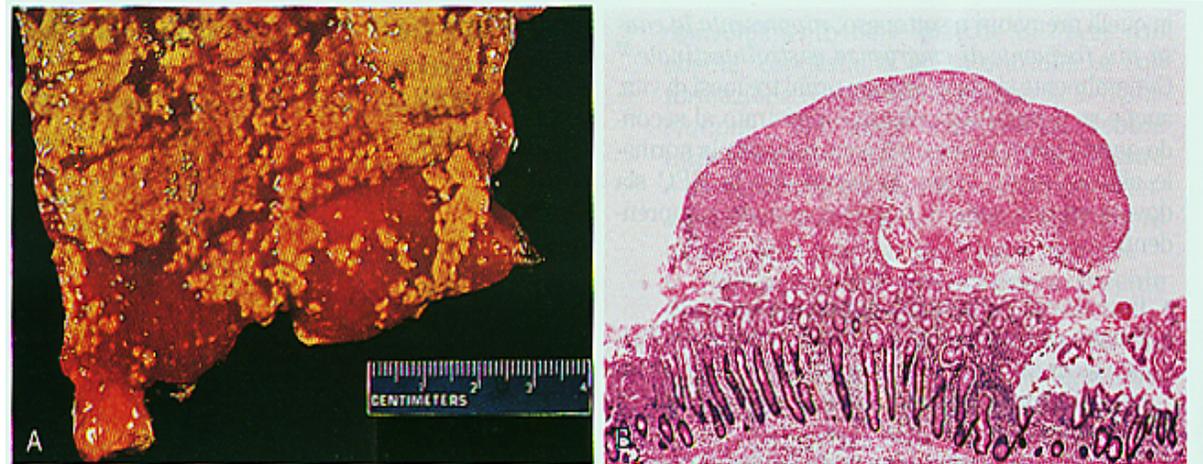
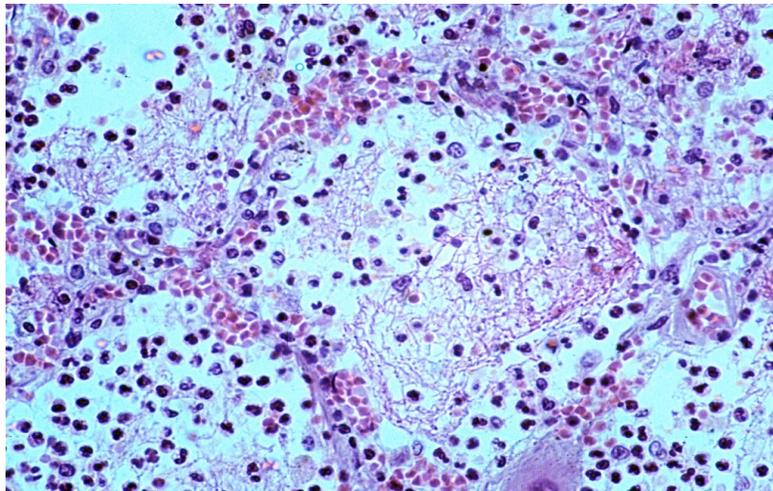


Figura 18-28. Colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*. **A.** Visione macroscopica. Si notino le aree di mucosa rivestite da chiazze di fibrina di colore giallastro e detriti flogistici, frammiste ad aree di mucosa arrossata. **B.** Colite pseudomembranosa. Immagine a piccolo ingrandimento che mostra l'erosione superficiale della mucosa ed una "pseudomembrana" aderente costituita da fibrina, muco e detriti infiammatori.

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Mucosa e Catarrale

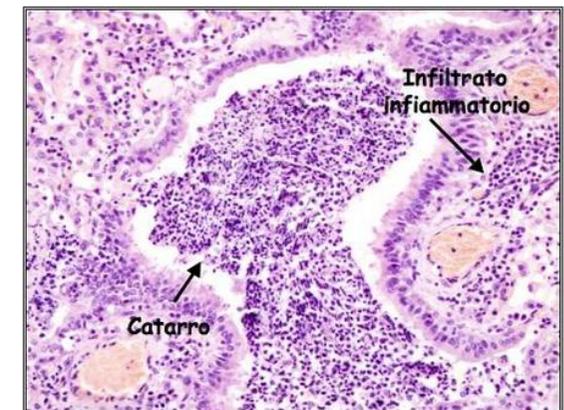
- **Catarro:** sostanza fluida e filante, incolore, di consistenza maggiore di quella del muco, secreta in alcuni processi patologici dalle mucose delle vie respiratorie.
- **FISIOLOGIA:** muco delle vie respiratorie serve per umidificare il tratto respiratorio e per catturare eventuali particelle e microrganismi estranei.
- **PATOLOGIA:** patologie del tratto respiratorio => produzione di muco aumenta (**catarro**). Finalità: catturare ed espellere i patogeni che hanno dato origine all'infiammazione.
- Infiammazione di ghiandole mucipare (che diventa mucopurulenta, verdastra) in caso di superinfezione).
- In caso di **superinfezioni batteriche** assume un aspetto **verdastro e purulento** (flogosi mucopurulenta) Tipica di bronchiti acute e subacute.

Patologie respiratorie che possono risultare associate al catarro:

- **Asma**
- **BPCO** (broncopneumopatia cronica ostruttiva)
- **Bronchite**
- **Enfisema**
- **Fibrosi cistica**
- **Pertosse**
- **Polmonite**
- **Raffreddore**
- **Tracheite**



Bronchite catarrale



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Purulenta

- **Eziologia batterica**

=> stimolo chemiotattico

- I batteri responsabili sono detti **piogeni** (Streptococco, Stafilococco, Meningococco, Gonococco, Diplococco & E. coli ectopico)

- Essudato purulento = **pus ("marcio")**
 Costituito da "piociti" e cellule del tessuto in necrosi misti a batteri.

- **Necrosi di tipo colliquativo** per la digestione dello stroma da parte degli enzimi contenuti nei granuli dei neutrofili

- Il pus si può diffondere nei tessuti o raccogliere in cavità naturali o neoformate

<i>Sede</i>	<i>Malattia</i>	<i>Agenti di malattia (esempi)</i>
Apparato tegumentario		
follicolo pilifero	foruncolo	Stafilococco aureo
derma	piodermite	"
Apparato urinario		
rene	pielonefrite	E. coli
uretra	uretrite purulenta	Gonococco
Apparato genitale		
prostata	prostatite purulenta	E. coli, Stafilococco
epididimo	epididimite purulenta	" "
canale cervicale	cervicite purulenta	Gonococco
salpingi	salpingite purulenta (piosalpinge)	"
Apparato oro-faringeo		
tonsille	ascesso tonsillare	Streptococco
Apparato respiratorio		
seni paranasali	sinusite purulenta	Streptococco, Pneumococco
bronco	bronchite purulenta	Streptococco, Stafilococco
polmone	polmonite	Pneumococco, Stafilococco
pleura	pleurite purulenta (empiema pleurico)	Pneumococco
Apparato digerente		
fegato e vie biliari	ascesso epatico	E. coli, Entamoeba histolytica
cistifellea	colecistite purulenta (empiema della cistifellea)	E.coli
appendice	appendicite purulenta	"
Sistema nervoso		
meningi	meningite purulenta	Meningococco, Pneumococco
encefalo	ascesso cerebrale	Streptococco, Stafilococco
Occhio		
congiuntiva	congiuntivite purulenta	Stafilococco
sacco lacrimale	empiema del sacco lacrimale	"
Orecchio		
orecchio medio	otite media purulenta	Streptococco, Klebsiella
mastoide	mastoidite purulenta	" "
Apparato scheletrico		
osso	osteomielite purulenta	Stafilococco

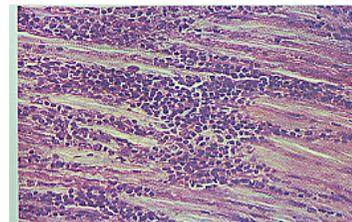
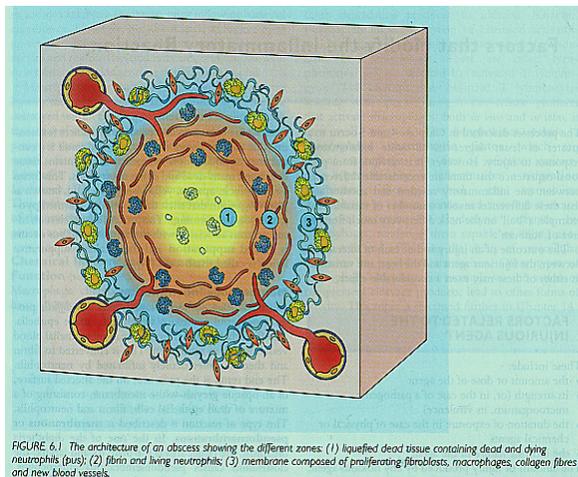
Infiemmazione Purulenta

Ascesso: Raccolta di pus in cavità neoformata o neoformante. È delimitato dalla membrana piogena, costituita da tessuto di granulazione, che rappresenta la risposta riparativa (cronicizzazione). **Evoluzioni possibili:**

- **Fistola:** pus scava un canale di drenaggio, rivestito da connettivo neoformato, che mima la membrana basale e perciò viene epitelizzato.
- **Sepsi o setticemia:** infezione generalizzate sostenuta dal passaggio e successiva permanenza nel sangue di germi patogeni vari, provenienti da un focolaio settico, ovunque localizzato, dimostrabile o no, che si manifestano con una sintomatologia tossinfettiva generale ed eventuali localizzazioni metastatiche nei più diversi organi ed apparati (settico-piemie)

Empiema: collezione di pus in cavità preformata (naturale) non comunicante con l'esterno, chiusa naturalmente o in seguito ad ispessimento stenosante della parete dell'orificio

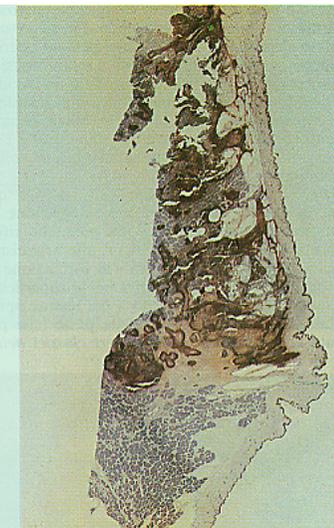
Flemmone: raccolta di pus non delimitata e contenuta nei tessuti. Non essendo delimitata, la sua tendenza era quella di estendersi.



VII-2, 38

Fig. VII-2. 38. - Infiltrazione interstiziale (flemmonosa) di pus in un fascio muscolare (miosite purulenta).

Fig. VII-2. 39. - Infiltrazione purulenta della mammella in fase di allattamento (mastite purulenta, spesso da stafilococco, ma anche da streptococco). L'allattamento è un fattore determinante, perché la penetrazione dei microrganismi avviene per piccole soluzioni di continuità e abrasioni (v. Vocabolario) del capezzolo. In basso la parte non invasa dall'infezione e quindi senza flogosi; essa mostra la distribuzione dei lobuli ghiandolari ipertrofici e iperplastici tipici di questo stadio fisiologico (v. Cap. V-4, p. 151); in alto l'infiltrato purulento appare molto scuro e bruno per l'infiltrarsi dei nuclei delle cellule flogistiche e per i contemporanei fenomeni di necrosi ed emorragie. (Preparato Christeller).

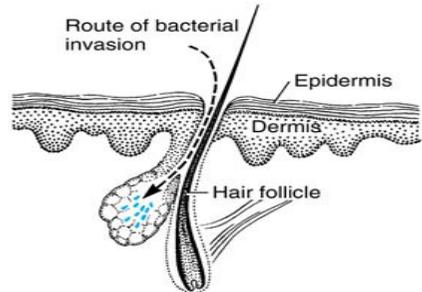


Giradito e pateruccio

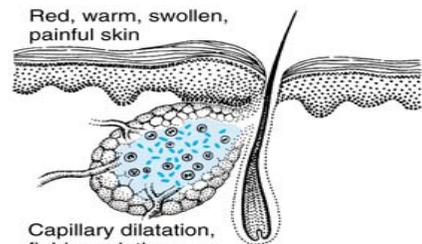
- Infiammazione acuta delle dita, superficiale o sottoepidermica, nota anche con il termine più preciso di **pateruccio**.
- Affezione frequente, che deriva dall'inoculazione in un dito di un germe (Stafilococco, Streptococco), attraverso una scheggia, una puntura o una ferita.
- Il termine **giradito** andrebbe riservato alle forme di pateruccio che circondano il dito ad anello.
- Sono note diverse varietà di paterucci:
 - ✓ **Pateruccio cutaneo semplice**, di natura eritematosa o al più flittenuolare.
 - ✓ **Pateruccio periungueale e sottoungueale**, si sviluppa in relazione alle strutture dell'unghia ed assume per questo una particolare gravità.
 - ✓ **Pateruccio sottocutaneo del polpastrello e delle falangi**. Il pateruccio più profondo, che interessa le strutture ossee od osteoarticolari.



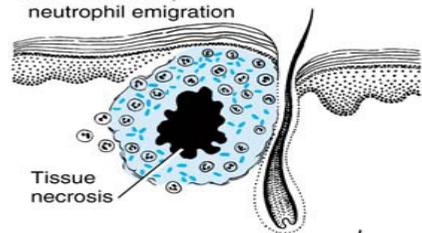
Infiemmazione Purulenta



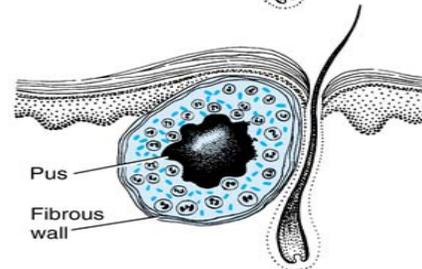
A Bacterial invasion
Bacteria gain access by way of a hair follicle, sweat duct, or epidermal injury.



B Inflammation
Bacteria multiply, causing tissue damage; inflammation occurs.

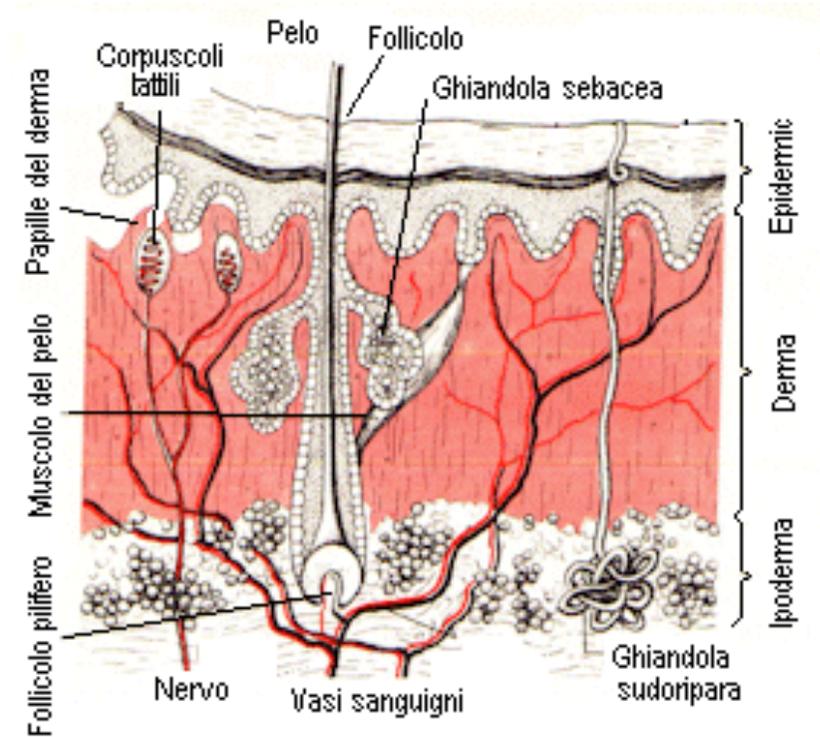


C Suppuration
Continued bacterial multiplication; marked neutrophil emigration; liquefactive tissue cell necrosis.



D Abscess formation
Area of suppuration becomes walled off by fibrosis. Pus may be discharged through hair follicle or epidermis.

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



- **FORUNCOLO:** infiammazione suppurativo-necrotica che si sviluppa in corrispondenza di un follicolo pilo-sebaceo ed e' causato dallo stafilococco.
- Generalmente e' conseguenza della follicolite, un'infezione superficiale dei follicoli, e si presenta come un infiltrato nodulare, duro e doloroso, sormontato da una pustola.
- Cause natura igienica (quando le condizioni della pelle vengono trascurate); quando le capacità di difesa sono diminuite, o in caso di patologie debilitanti (come il diabete).

Impetigine

Infezione batterica acuta, altamente contagiosa, che interessa la cute: genera bolle sierose che scoppiano formando croste dorate

- **Eziologia:** *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes* (beta-emolitico di gruppo A)
- **Fattori di rischio:**
proliferazione batterica è favorita da clima caldo e umido; scarsa igiene
- **Quadro diagnostico dell'impetigine**
 - ✓ **Esordio:** bolle sierose a livello della pelle, associate ad eritema e vescicole
 - ✓ **Evoluzione dell'impetigine:** scoppio delle bolle, formazione di croste, contagio dell'infezione in altre aree
 - ✓ **Degenerazione della malattia:** linfadenopatia regionale
- **Sintomatologia:** Prurito, arrossamento, estensione del prurito in zone circostanti
- **Complicanze**
 - ✓ **Renali:** gonfiore alle gambe e al viso, quantità del volume urinario decisamente irrisoria, mal di testa e nausea.
 - ✓ **Ectima:** forma di impetigine determinata da ulcerazione
 - ✓ **Linfoadenite satellite:** infiammazione a carico dei linfonodi
 - ✓ **Malattia di Ritter:** la cute presenta pustole, bolle, eritema diffuso. Febricola o febbre alta.
- **Strategie terapeutiche:** Antisettici, Antibiotici (penicillina, eritromicina, retapamulina)



Osteomielite

Processo infettivo che interessa simultaneamente le ossa ed il midollo osseo.

Infezione da batteri che inducono la produzione di pus,

Eziologia: origine batterica (**Stafilococco aureo**, **Escherichia coli**, **Klebsiella spp.**, **Enterobacter spp.** e **Pseudomonas spp.**). Meno comuni funghi

Osteomielite acuta

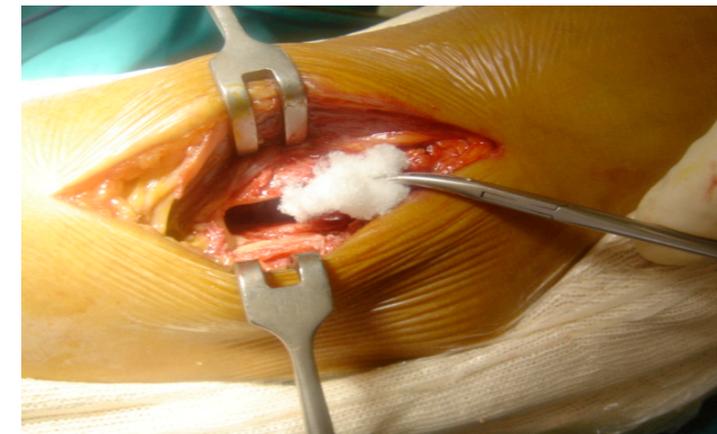
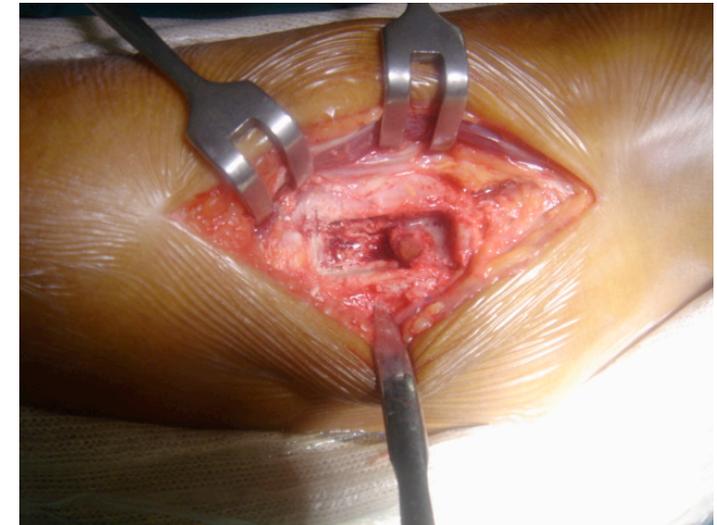
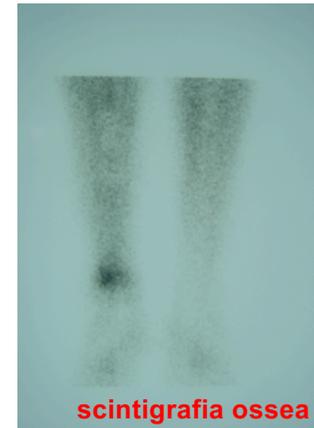
I patogeni (batteri) raggiungono l'osso per via ematogena o per inoculazione diretta (in seguito a traumi o interventi chirurgici).

Osteomielite cronica

secondaria a gravi fratture esposte oppure conseguenza di una complicazione settica postoperatoria. Meno frequentemente è secondaria ad una osteomielite acuta ematogena. Oltre a derivare da un'osteomielite acuta non risolta, l'osteomielite cronica può esordire come tale "ab initio".

In base alla patogenesi dell'infezione è quindi possibile distinguere:

- osteomielite cronica "ab initio",
- osteomielite cronica secondaria ad acuta ematogena o post-traumatica.



Miositi Infettive

Malattie infiammatorie che interessano esclusivamente la muscolatura striata

Classificazione:

Miositi aspecifiche e Miositi primitive specifiche (tubercolari e luetiche)

Miosite aspecifica

non molto comune e dovuta essenzialmente a **BATTERI piogeni**.

Caratterizzate da un ascesso in superficie oppure in profondità (incisione e trattamento portano alla guarigione)

Principali muscoli interessati: **quadricipite femorale, il tricipite, il deltoide, il gran pettorale.**

Il **microrganismo accede solitamente da piccole e comuni lesioni cutanee oltre che foruncoli, ascessi** e similari oltre ovviamente ad eventuali fattori predisponenti come traumi muscolari, sovrallenamento e debilitazione generale del fisico.

Oltre a questi tipi di miosite esistono anche le miositi croniche le quali possono essere spontanee oppure comparire come conseguenza di una miosite acuta e purtroppo nel primo caso la diagnosi può risultare più difficoltosa.

Miositi specifiche

Le miositi specifiche comprendono a loro volta una varietà di miositi:

- **tubercolare**, che può essere secondaria alla propagazione del processo infettivo scaturito direttamente da focolai ossei, articolari oppure da parte di organi vicini mentre quella dovuta a localizzazione ematogena è molto rara (sua evoluzione porta alla caseificazione e la fistolizzazione)

- **luetica**, si manifesta con il tempo nel caso il soggetto non abbia seguito una terapia appropriata presentandosi con tumefazioni in sede muscolare, solitamente non dolorose ma che con il tempo se non curate possono aumentare notevolmente di volume e per confermare la diagnosi vengono prescritti esami sierologici.

- **ossificante traumatica** può trovare sede nei muscoli coinvolti da lesioni traumatiche causando ossificazioni (muscolo brachiale in corrispondenza della piega del gomito, dopo una lussazione o frattura del gomito)

Piomiositis tropical



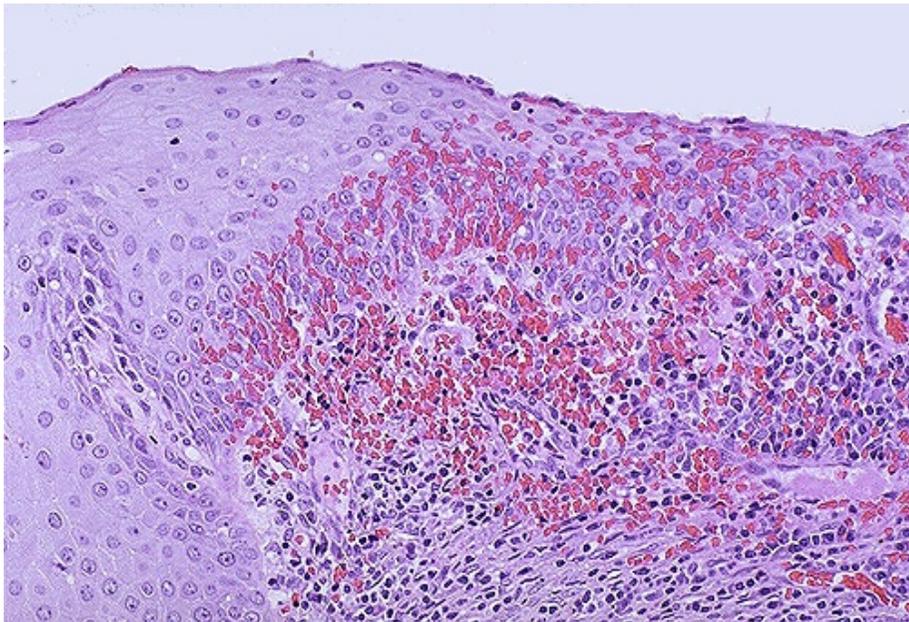
Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato **Infiammazione Emorragica**

Infiammazione fibrinosa o purulenta caratterizzata da un grande numero di globuli rossi.

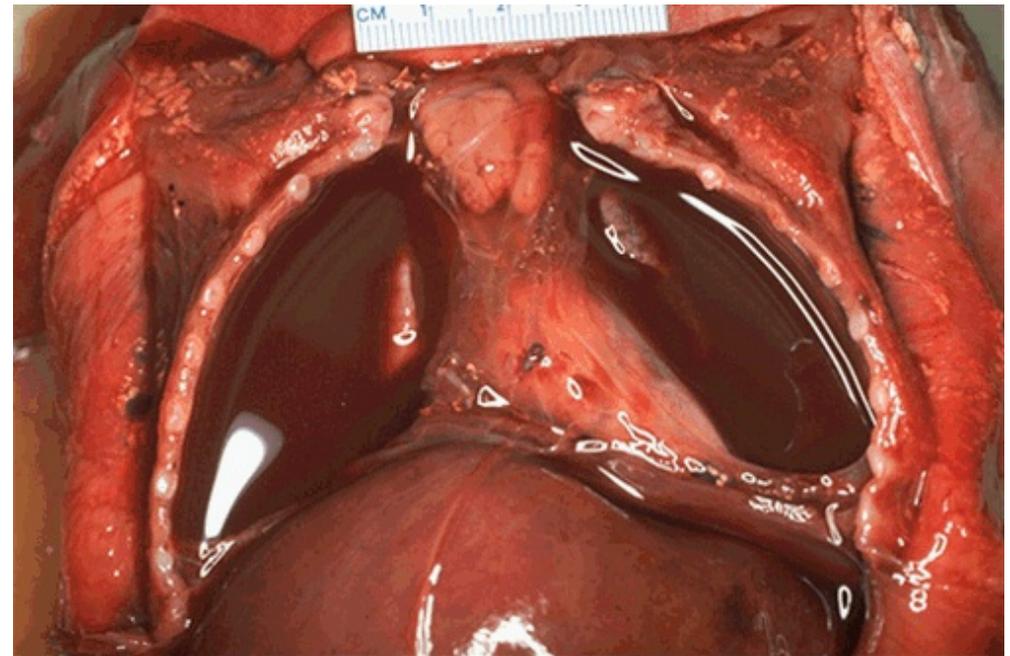
Conseguenza di fattori eziologici così violenti da causare la rottura di vasi o una alterazione della permeabilità di grado tale da consentire la diapedesi dei globuli rossi all'esterno dei vasi.

Esempio: secondo stadio della polmonite lobare (epatizzazione rossa)

Dermatite emorragica



Pleurite bilaterale emorragica

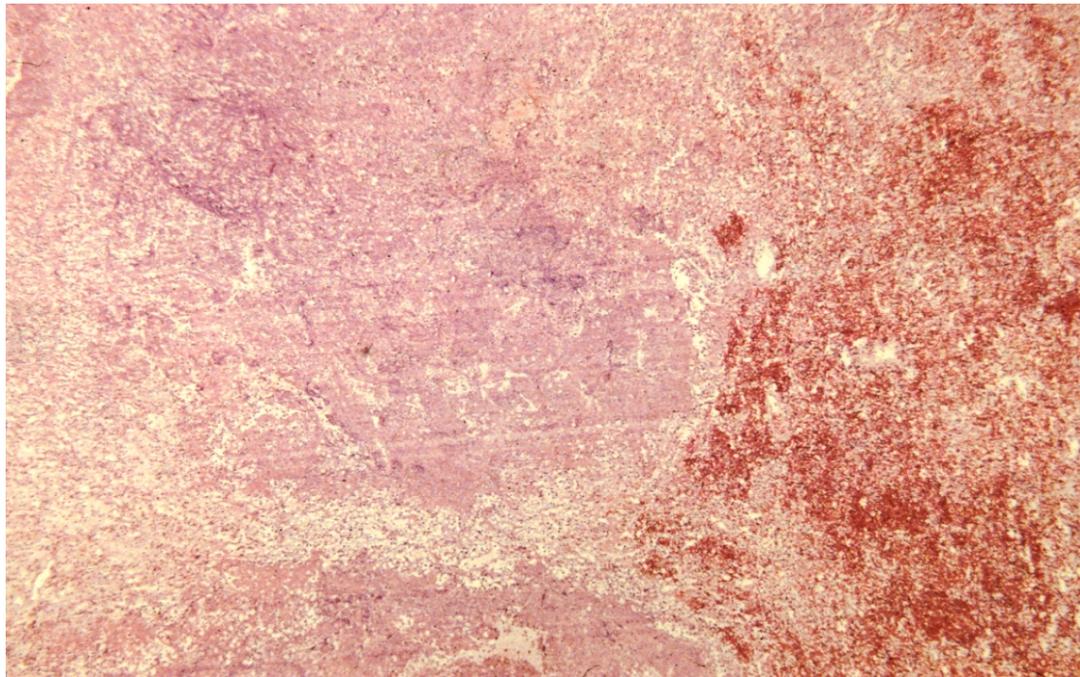


Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Necrotica/Emorragica

Necrotica

- **L'agente eziologico causa necrosi dei tessuti**
- **Esempi:**
 - ✓ **ustioni di 3° grado, agenti denaturanti;**
 - ✓ **Infezioni batteriche o virali possono dare forme miste necrotico-emorragiche con necrosi dell'endotelio e conseguente stravasamento emorragico**
- **Esito cicatriziale dopo formazione di un tessuto di granulazione**



Infiammazione

Tipi di essudato nell' infiammazione acuta I

<u>TIPO ESSUDATO</u>	<u>CAUSA</u>	<u>ASPETTO ESSUDATO</u>	<u>CARATTERISTICHE</u>	<u>DANNO</u>
ERITEMATOSO	INSULTI LIEVI		VASODILATAZIONE	MINIMO OD ASSENTE
SIEROSO	USTIONI II GRADO	LIMPIDO POVERO CELL. 2-3% PROT.	VASODILATAZIONE ESSUDAZIONE	VESCICOLE
SIERO-FIBRINOSO	CALORE INFEZIONI (pleura, pericardio, peritoneo)	FIBRINA		ADERENZE TRA FOGLIO VISCERALE E PARIETALE

Infiammazione

Tipi di essudato nell' infiammazione acuta II

<u>TIPO ESSUDATO</u>	<u>CAUSA</u>	<u>ASPETTO ESSUDATO</u>	<u>CARATTERISTICHE</u>	<u>DANNO</u>
FIBRINOSO	BATTERI (Difterite Polmonite)	PSEUDOMEMBRANE EPATIZZAZIONE POLMONARE	DANNO ENDOTELIALE FIBRINA!!!	DIFFICOLTA' RESPIRATORIE ORGANIZZAZIONE
MUCOSO CATARRALE	VIRUS RAFFREDDORE, (SUPERINFEZIONI BATTERICHE)	MUCO, CELL. EPITELIALI DEGENERATE O NECROTICHE	IPERSECREZIONE viraggio in PURULENTO	
PURULENTO	COCCHI PIOGENI	PUS	ASCESSO EMPIEMA FLEMMONE	COLLIQUAZIONE DEL TESSUTO
EMORRAGICO- NECROTICO	BATTERI (carbonchio, streptococchi, clostridi)	STRAVASO EMATICO, NECROSI TISSUTALE		DA FATTORI CITOTOSSICI BATTERICI

Infiammazione

MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- Amine vasoattive
- Sistema del Complemento
- Sistema delle Chinine
- Sistema della Coagulazione
- Sistema Fibrinolitico
- Metaboliti dell'acido Arachidonico
- Platelet activating factor
- Citochine
- Ossido Nitrico

Cellulari:

Preformati

Proteine granulari (Leucociti)

Amine vasoattive (mast cellule & piastrine)

Neoformati

Prostaglandine (Leucociti, Piastrine, cellule Endoteliali)

Leucotrieni (Leucociti)

PAF (Macrofagi)

Citochine (Macrofagi, cellule Endoteliali)

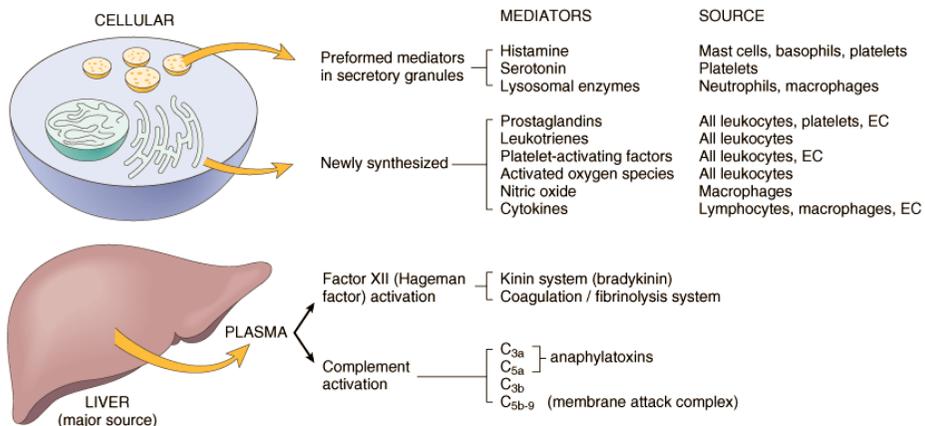
Ossido Nitrico (Macrofagi, cellule Endoteliali)

Plasmatici:

Proteine del Complemento (C3a, C5a)

Sistema delle Chinine

Sistema della Coagulazione e Fibrinolisi



MEDIATORI PREFORMATI

Amine vasoattive (mast cellule & piastrine)

Istamina – abbondante nei granuli delle MC, ammassate intorno ai vasi sanguigni.

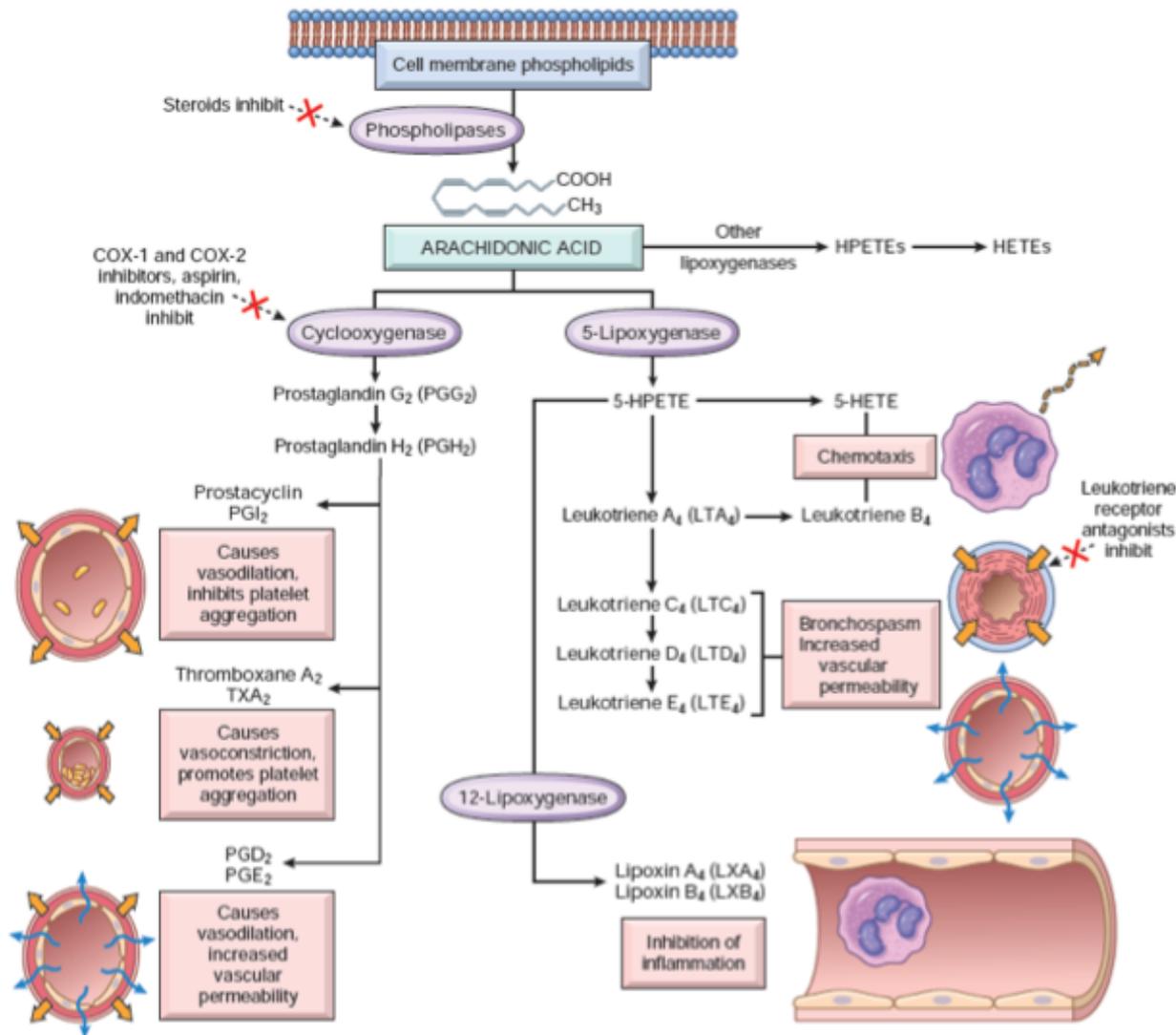
Serotonina – la cui azione è simile a quella dell'istamina. Trovata nelle piastrine e rilasciata dopo aggregazione piastrinica o in seguito a stimolazione da Platelet Activating Factor (PAF).

Effetti: Dilatazione Arteriolare; Aumento della Permeabilità

Recettori dell'istamina e loro effetti

Locali		Sistemici
H1	H2	H1 e H2
<u>Costrizione della muscolatura liscia</u> prevalentemente di quella <u>bronchiale</u> . Aumento della permeabilità vascolare. Comparsa di <u>prurito</u> . Favorimento del metabolismo dell'acido arachidonico.	Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare. <u>Secrezione di muco</u> da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio. Inibizione della secrezione di istamina e della produzione di citochine infiammatorie.	Vasodilatazione. Ipotensione. Cefalea.

METABOLITI dell'Acido Arachidonico



Metaboliti dell'acido Arachidonico

- Sintetizzati a partire dai fosfolipidi della membrana cellulare attraverso l'attivazione di Fosfolipasi (inibite dai corticosteroidi)
- Formano leucotrieni via 5-lipossigenasi
- Formano prostaglandine and trombossano A₂ via ciclo-ossigenasi

MEDIATORI CHIMICI DELL' INFIAMMAZIONE: Sistema plasmatici

Sistema del Complemento

Via Classica & Alternativa

C3 rappresenta un punto di controllo critico per entrambe le vie

C3a & C5a sono note come “[anafilotossine](#)”, e sono agenti chemiotattici e sono capaci di indurre il rilascio di istamina da parte delle mast cellule

Membrane attack complex (MAC) è il complesso C5-9 capace di lisare le membrane delle cellule su cui si è fissato

Sistema delle Chinine

Peptidi vasoattivi (chininogeni) generati da proteasi (callicreine)

Il prodotto più importante è la [bradichinina](#)

VASODILATAZIONE

DOLORE

La Callicreina è un potente attivatore del fattore di Hageman

Sistema della Coagulazione

Sistema Fibrinolitico

Entrambi I sistemi sono indotti dal fattore XII attivato (Fattore di Hageman o fattore tissutale)

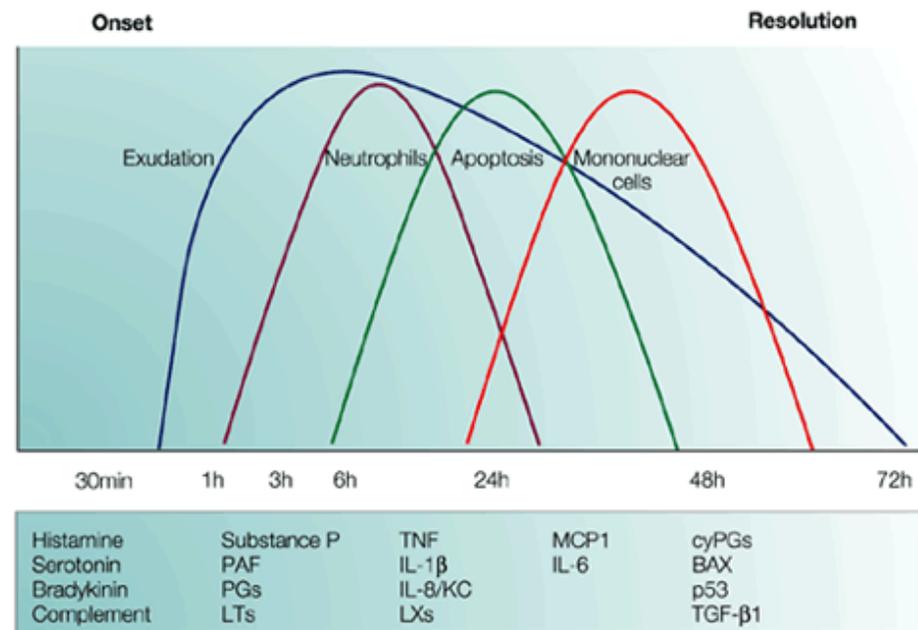
Il sistema della coagulazione e quello fibrinolitico si complementano e bilanciano reciprocamente

Le proteine più importanti sono: [il fibrinogeno](#), [la fibrina](#), [il plasminogeno](#), [la plasmina](#) e [la trombina](#).

Infiemmazione

Fasi dell'Infiemmazione

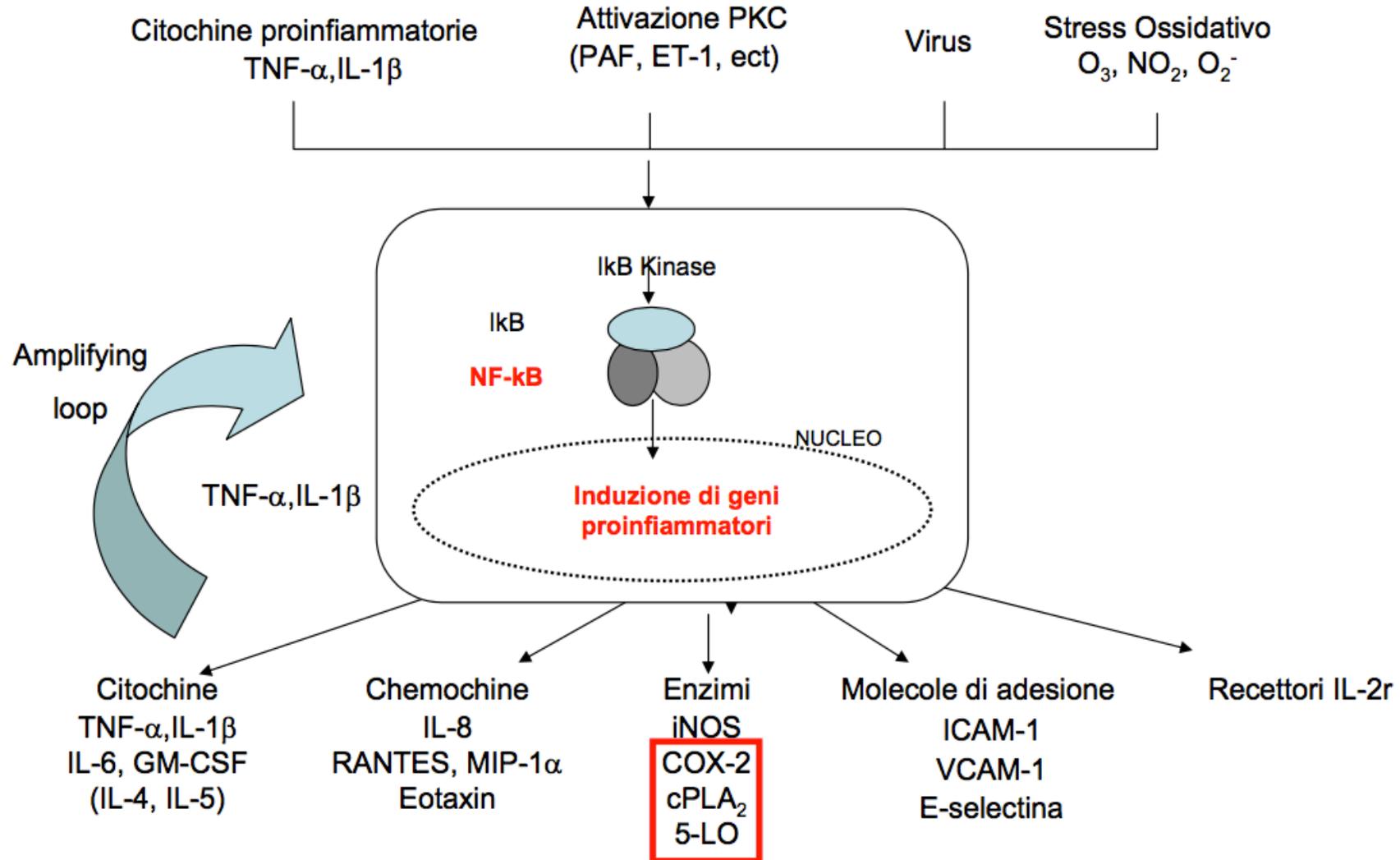
- **Inizio:** Amine vasoattive e mediatori lipidici promuovono l'essudato e l'edema
- **Amplificazione:** Secrezione di citochine e chemochine attiva l'endotelio e stimola la migrazione dei leucociti
- **Terminazione:** mediatori anti-infiammatori attenuano migrazione cellulare e promuovono la scomparsa dei leucociti dal sito infiammatorio via apoptosi .



Inflammation

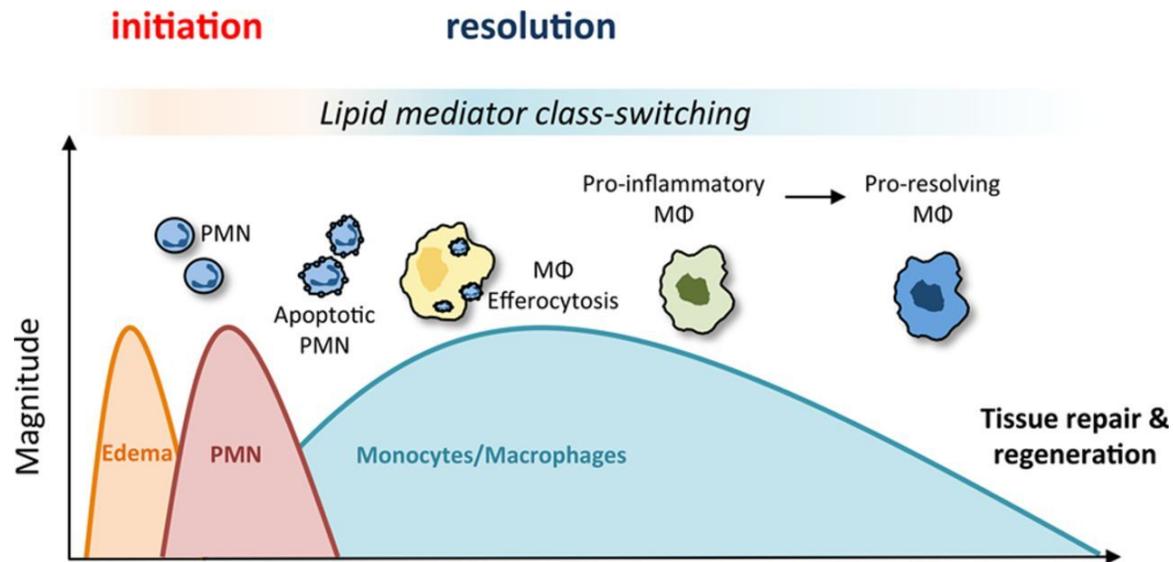
AUTO-AMPLIFICAZIONE DELLO STIMOLO INFIAMMATORIO

Segnali infiammatori



Evoluzione dell'Infiammazione acuta

- Se la causa dell'infiammazione acuta è stata rimossa, si osserva :
 - Drenaggio dell'essudato
 - Rimozione della fibrina
 - Morte dei Neutrofili o fagocitosi da parte dei macrofagi.

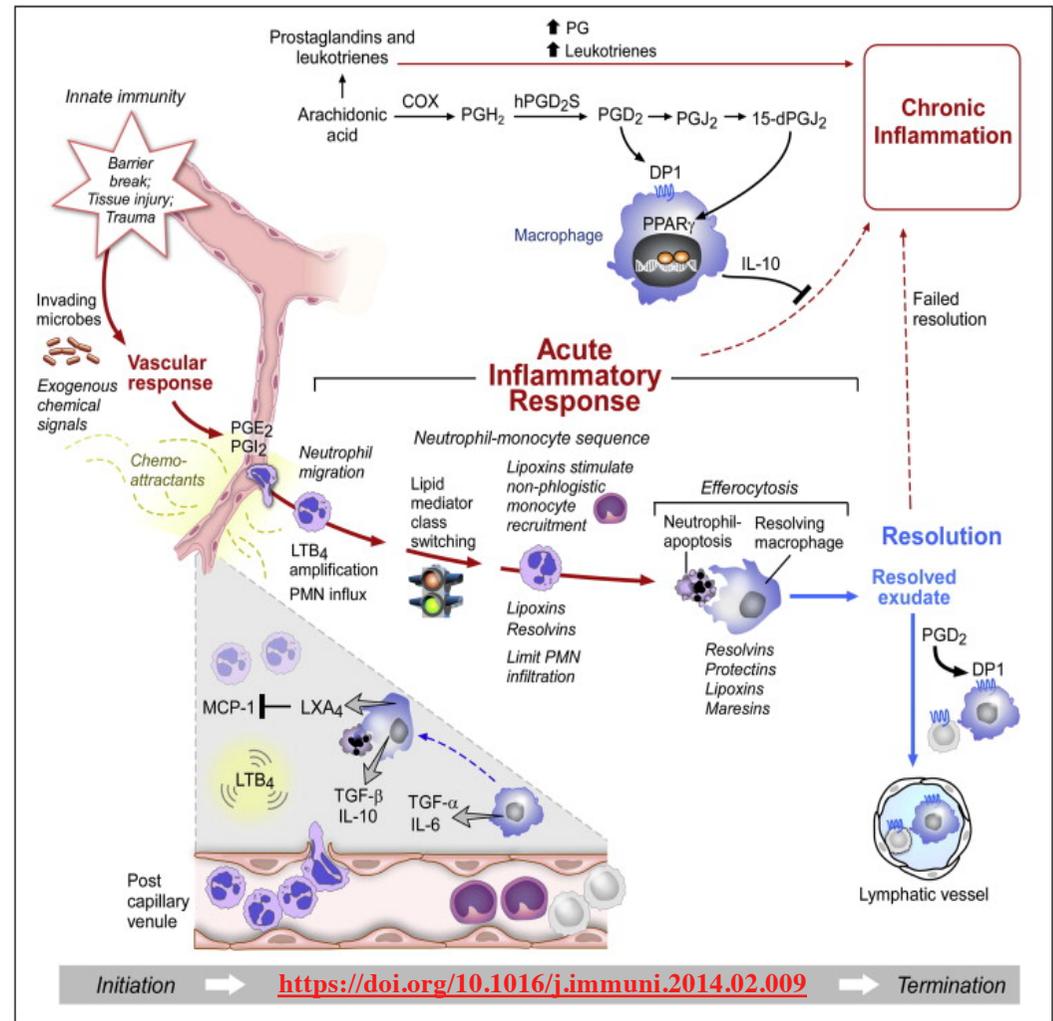


- Critico per progredire dall'inizio alla risoluzione è il cambio temporale dei mediatori lipidici che sono biosintetizzati dai leucociti nel tessuto, (un processo noto come **commutazione di classe dei mediatori lipidici**).
- La prima fase della risposta infiammatoria è segnata dall'edema tissutale causato dall'aumento del flusso sanguigno e dalla permeabilità microvascolare ed è mediata dal rilascio di mediatori lipidici proinfiammatori, compresi i leucotrieni cisteinilici e le prostaglandine.
- I neutrofili (PMN) si infiltrano in risposta ai mediatori lipidici (LTB₄) e fagocitano e degradano gli agenti patogeni.
- Successivamente, i PMN vanno in apoptosi (rilascio di mediatori proinfiammatori => mediatori pro-resolving, resolvine) che segnalano la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi (MΦ) in un processo anti-infiammatorio chiamato efferocitosi.
- Oltre a promuovere l'efferocitosi, i mediatori lipidici pro-risoluzione arrestano l'ulteriore reclutamento di PMN e stimolano un fenotipo macrofagico pro-risoluzione che è importante per la riparazione dei tessuti.

Evoluzione dell'Infiammazione acuta

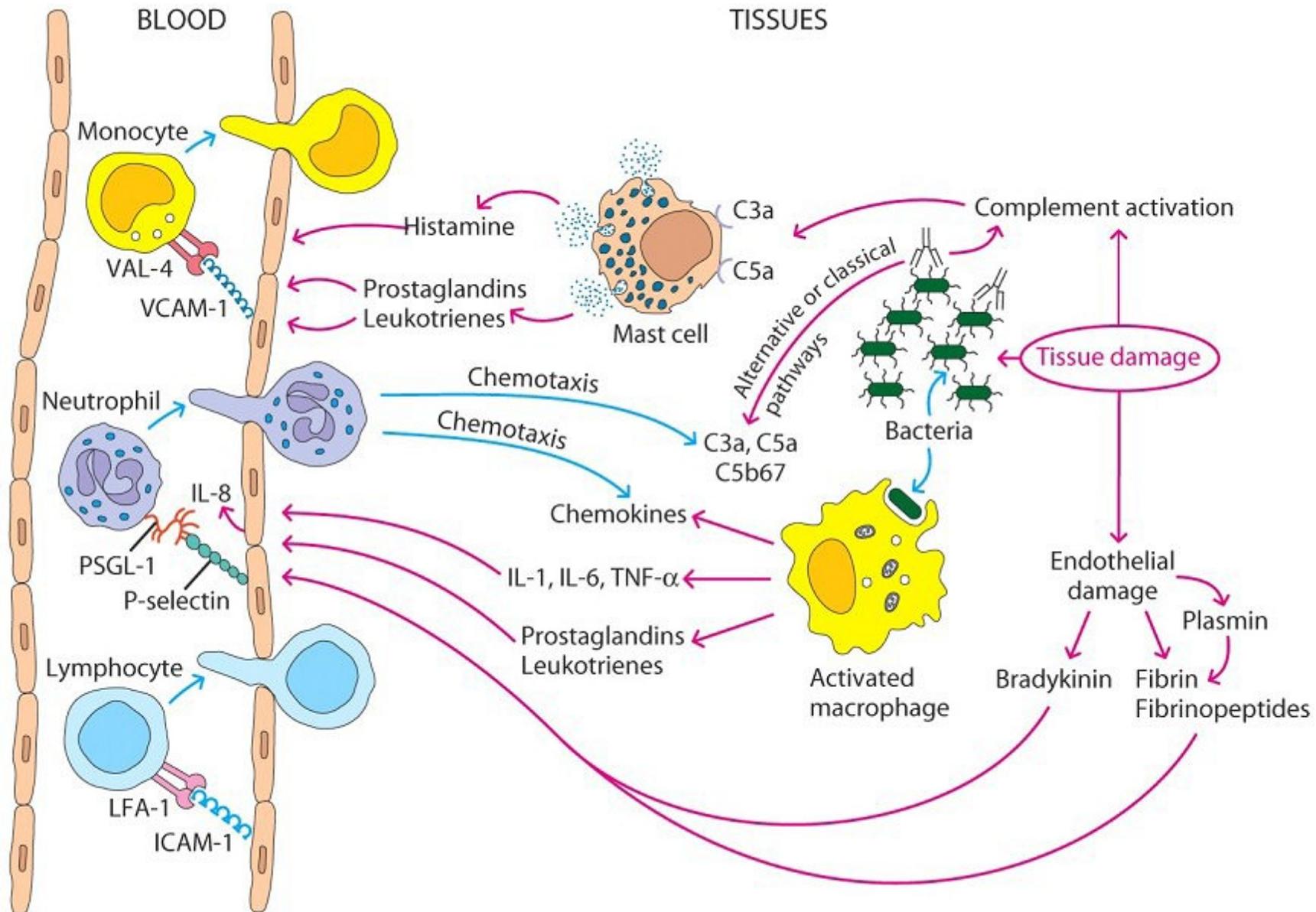
- **Rigenerazione/Riparazione del tessuto danneggiato**
 - In presenza di cellule labili/stabili, il tessuto guarisce per rigenerazione
 - In presenza di cellule perenni, il tessuto guarisce per riparazione (cicatrizzazione)
- **Il persistere delle cause porta alla cronicizzazione dell'infiammazione**

- Inizio della risposta acuta avviato con cambiamenti nel flusso sanguigno stimolati da PGE2 e PGI2, e LTB4 (reclutamento dei PMNs).
- Eccesso di prostaglandine + leucotrieni contribuisce => infiammazione cronica.
- La produzione di PGD2 attraverso attiva il suo recettore DP1, un GPCR che stimola la produzione di IL-10, una citochina antinfiammatoria, che blocca il percorso dell'infiammazione cronica. PGD2 può essere convertito in PGJ2 e 15-dPGJ2 in prodotti che attivano PPAR-γ per attivare la risoluzione.
- La commutazione della classe dei mediatori lipidici è l'interruttore temporale negli essudati infiammatori che attiva la produzione di lipossina.
- LXA4 => limita reclutamento di **macrofagi anti-infiammatori M2** + ferma afflusso di PMNs (stimolato da LTB4).
- **Resolvine + protectine + lipossine + maresine (SPM)** => limitano ulteriore afflusso di PMN al sito + stimolano efferocitosi + eliminazione dei detriti cellulari da parte dei macrofagi anti-infiammatori.
- Perdita di uno qualsiasi dei recettori di tipo cellulare o dei mediatori chimici può portare alla mancata risoluzione => infiammazione persistente =>> **infiammazione cronica** associata a molte malattie.



Infiammazione

Schema esemplificativo dell'Infiammazione acuta



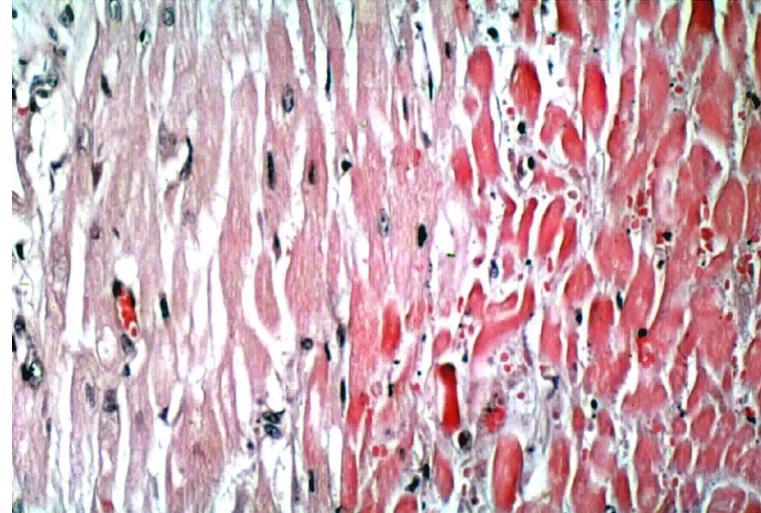
Inflammation: histology

INFARTO ACUTO (24-72 ore)

INFARTO ACUTO (<10 ore): Necrosi (Macro) e (Micro)

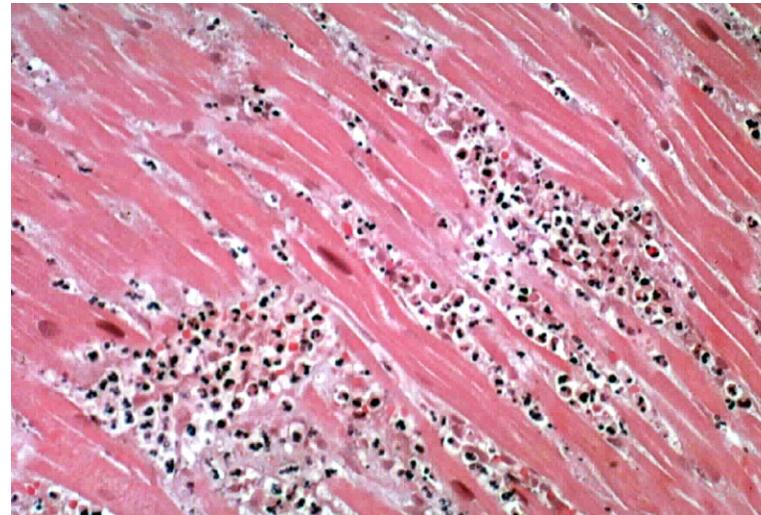
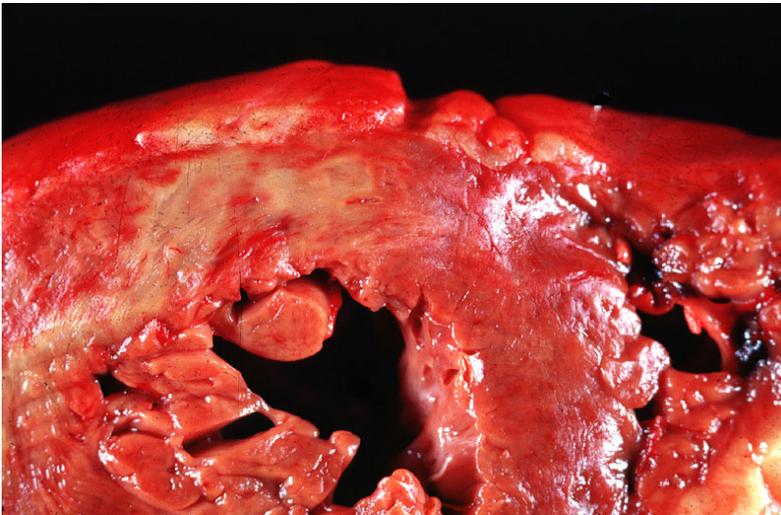


Acute MI, showing hemorrhage in the posterior (bottom of slide) LV.



H&E showing normal myocardium on left (with some evidence of hypertrophy), and early infarction on the right. Note the brick-red color and lack of nuclei. No inflammatory cells have yet appeared.

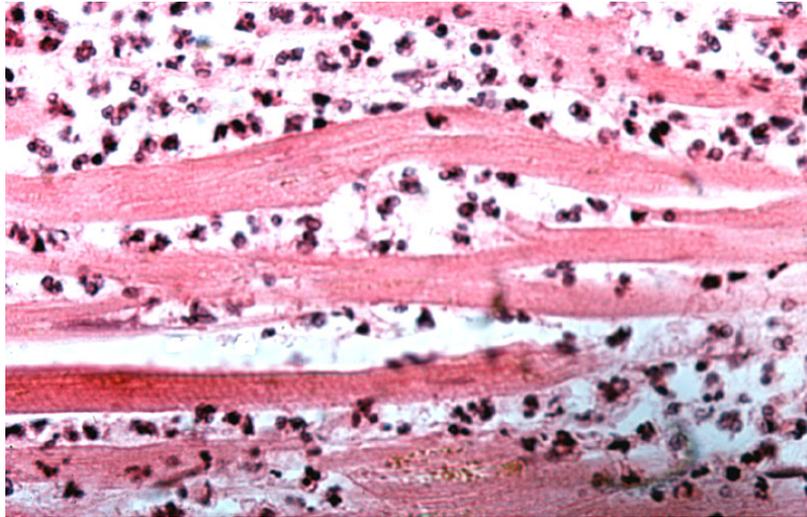
INFARTO ACUTO (24-72 ore): Neutrofili (Macro) e (Micro)



Infiammazione: istologia

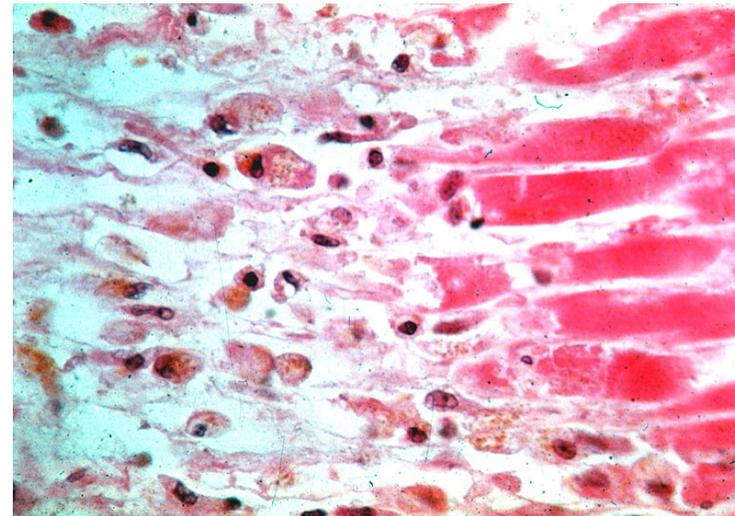
INFARTO ACUTO (24-72 ore)

INFARTO ACUTO (24-72 ore): Neutrofili (Micro)



Hi power of same. Note poly-lobated nuclei, typical of PMNs. The myocardial cells are all necrotic, lacking nuclei.

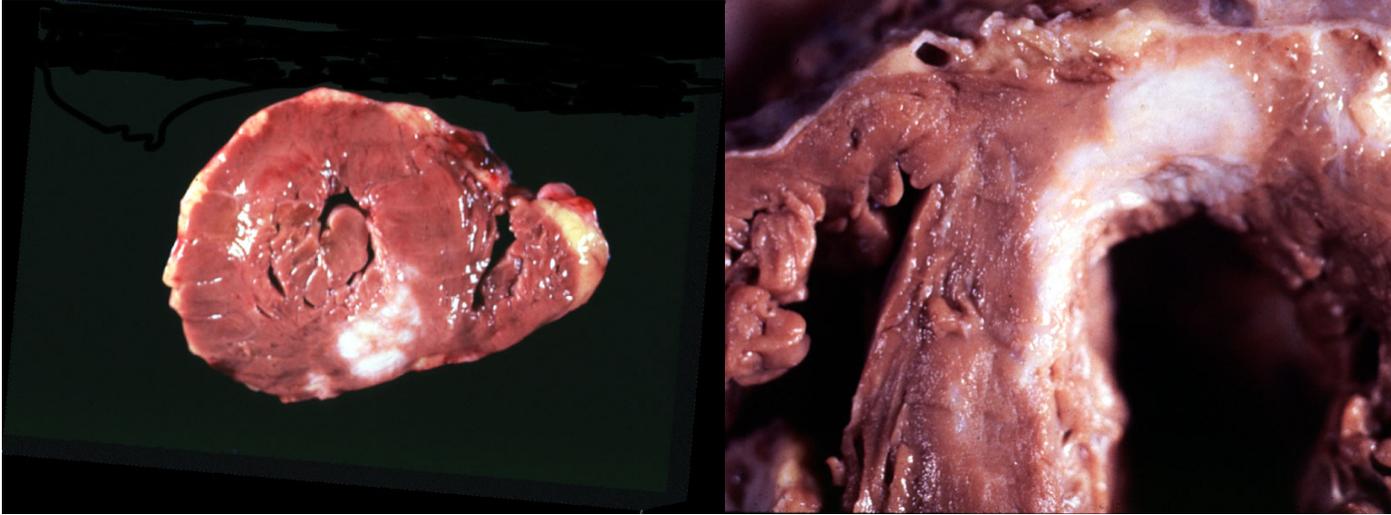
INFARTO ACUTO (>72 ore): Macrofagi (Micro)



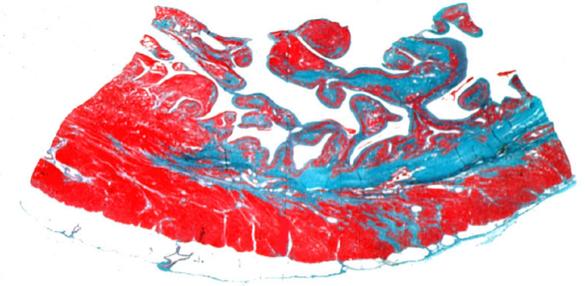
Macrophages, recognizable by their large size, eccentric nuclei and clear cytoplasm, often containing lipid, nuclear debris, or hemosiderin pigment.

Inflammation: histology

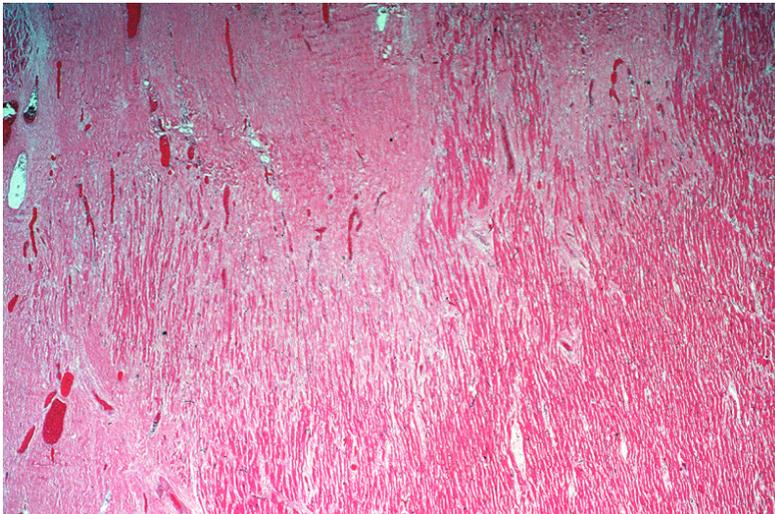
INFARTO ACUTO (>6 settimane): Fibrosi (Macro)



Old MI showing a mature, white, collagenous scar.

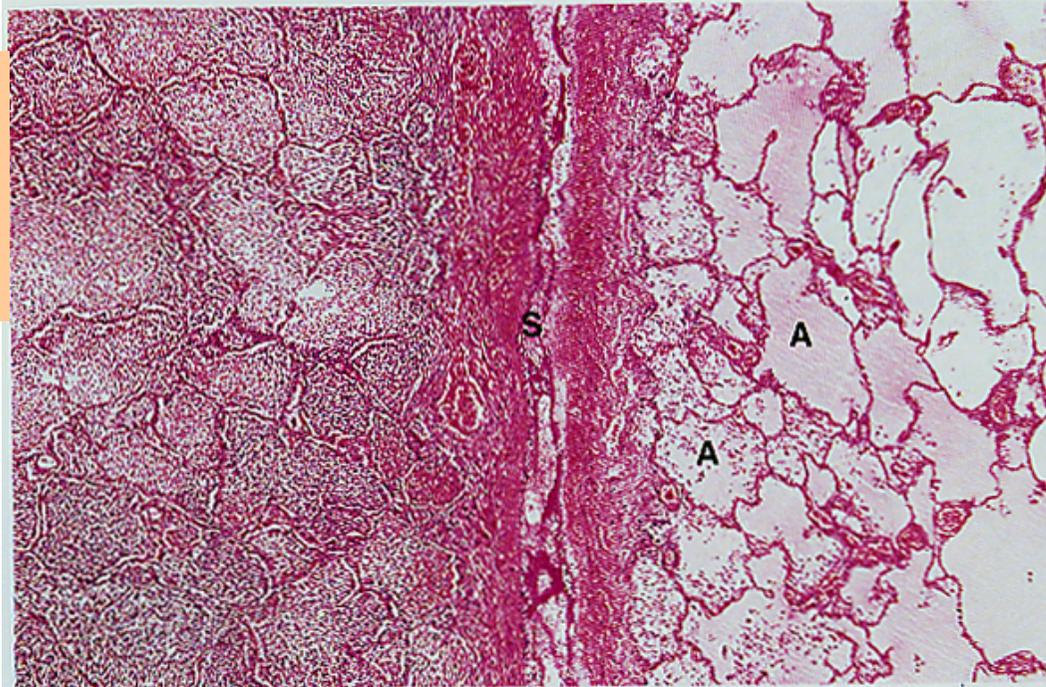


Whole mount, demonstrating collagen scar (blue-green on trichrome stain).

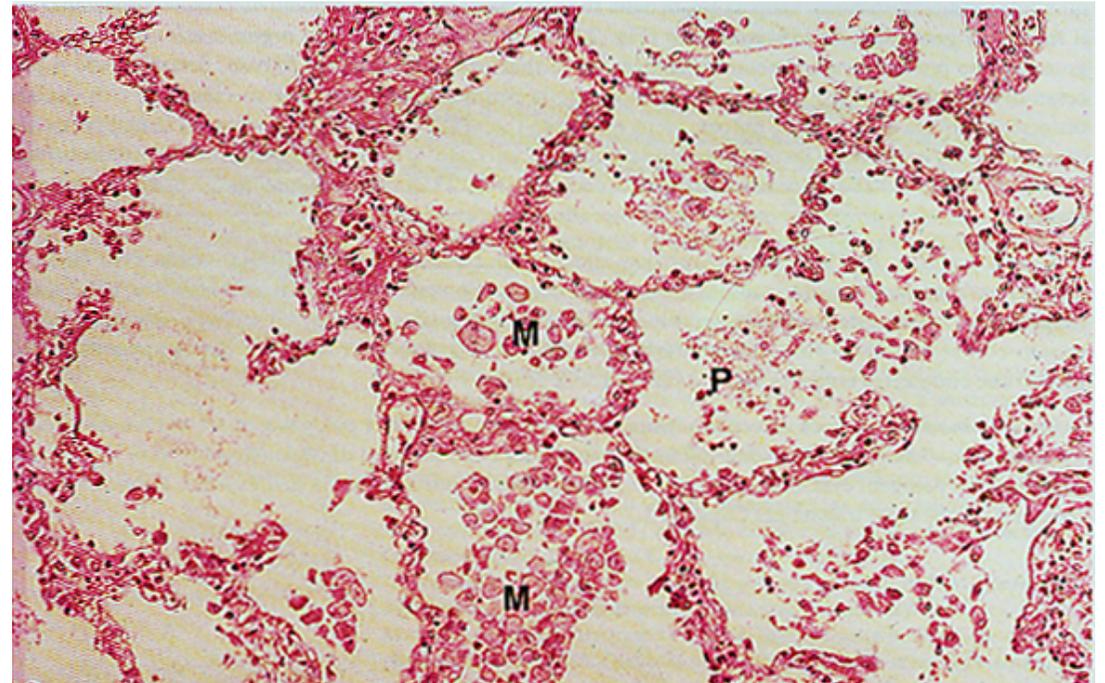


Low power H&E of an old MI, showing mature collagenous scar, blending with normal cardiac muscle. Scar is not capable of rhythmic contraction. Cardiologists say that scarred myocardium is “hypokinetic”.

**a. Polmonite:
fase della
risposta
cellulare**



**b. Polmonite: fase
della
essudazione
plasmatica**



c. Polmonite: fase della risoluzione

What is Acute Inflammation?

<http://study.com/academy/lesson/what-is-inflammation-definition-causes-symptoms.html>

What Is Inflammation? Definition, Causes & Symptoms