

Inflammatione

Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

<http://tinyurl.com/edificior>

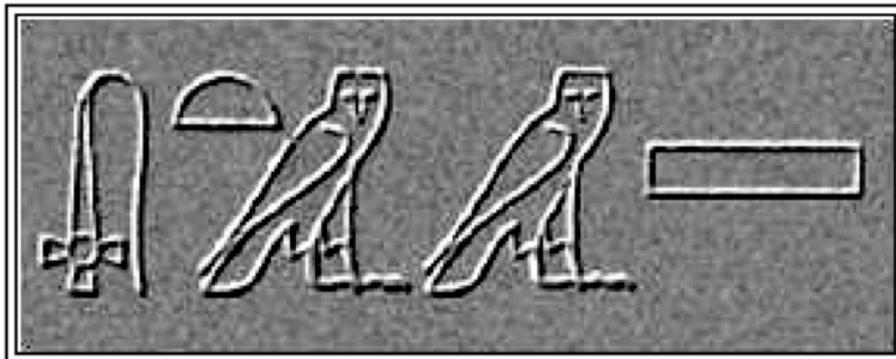
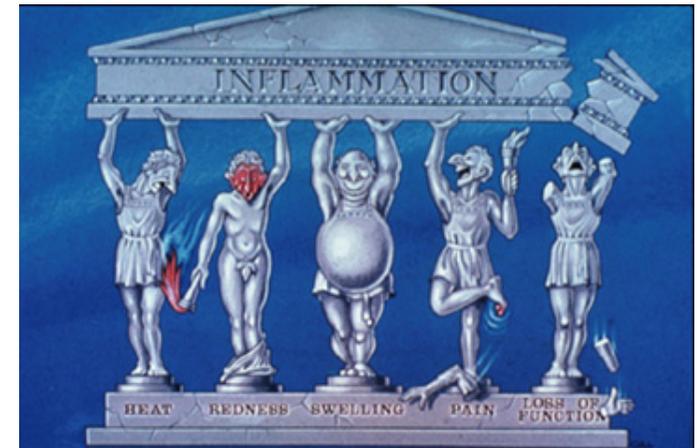
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

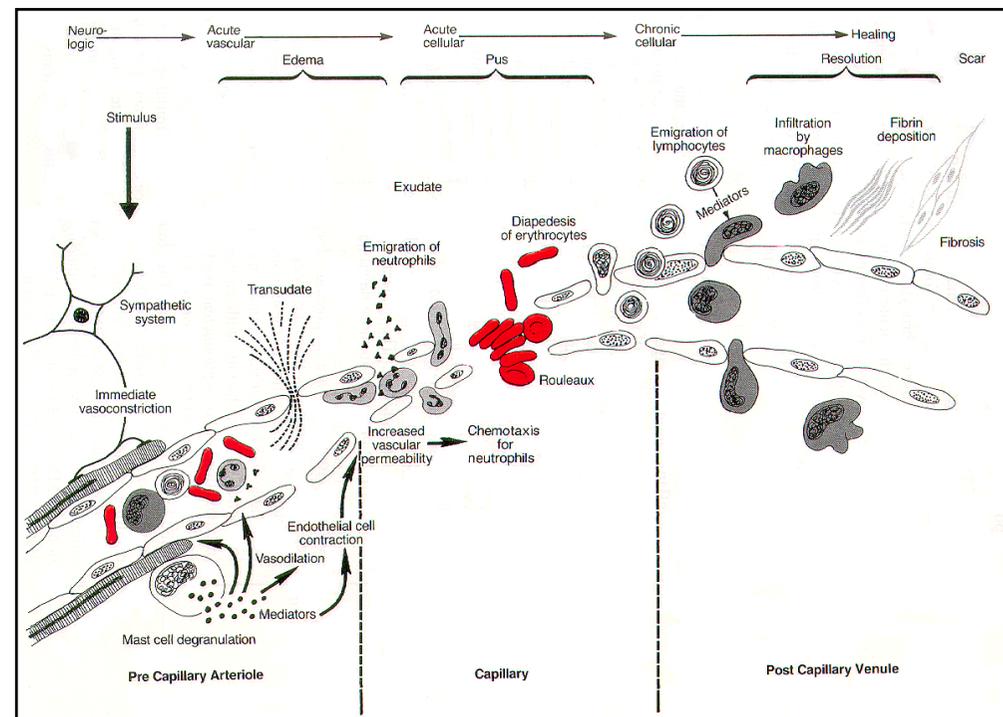
Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it



"shememet"

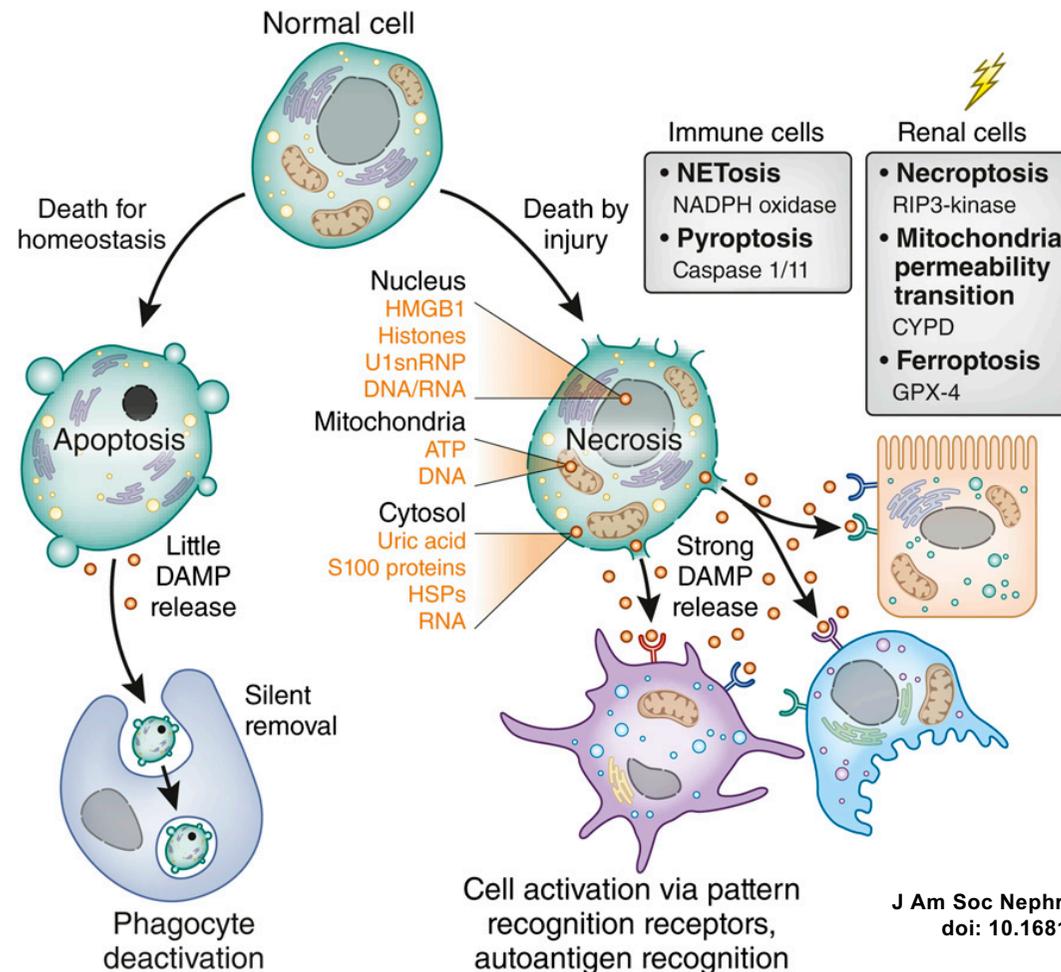
(da shemem: scaldare e/o essere caldo)



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

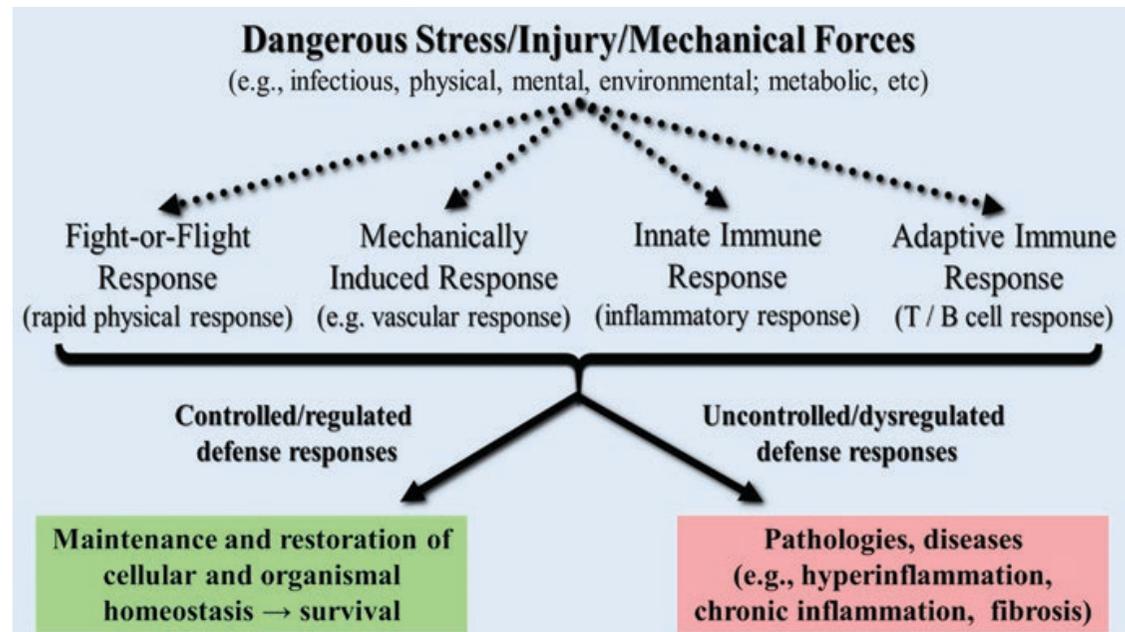
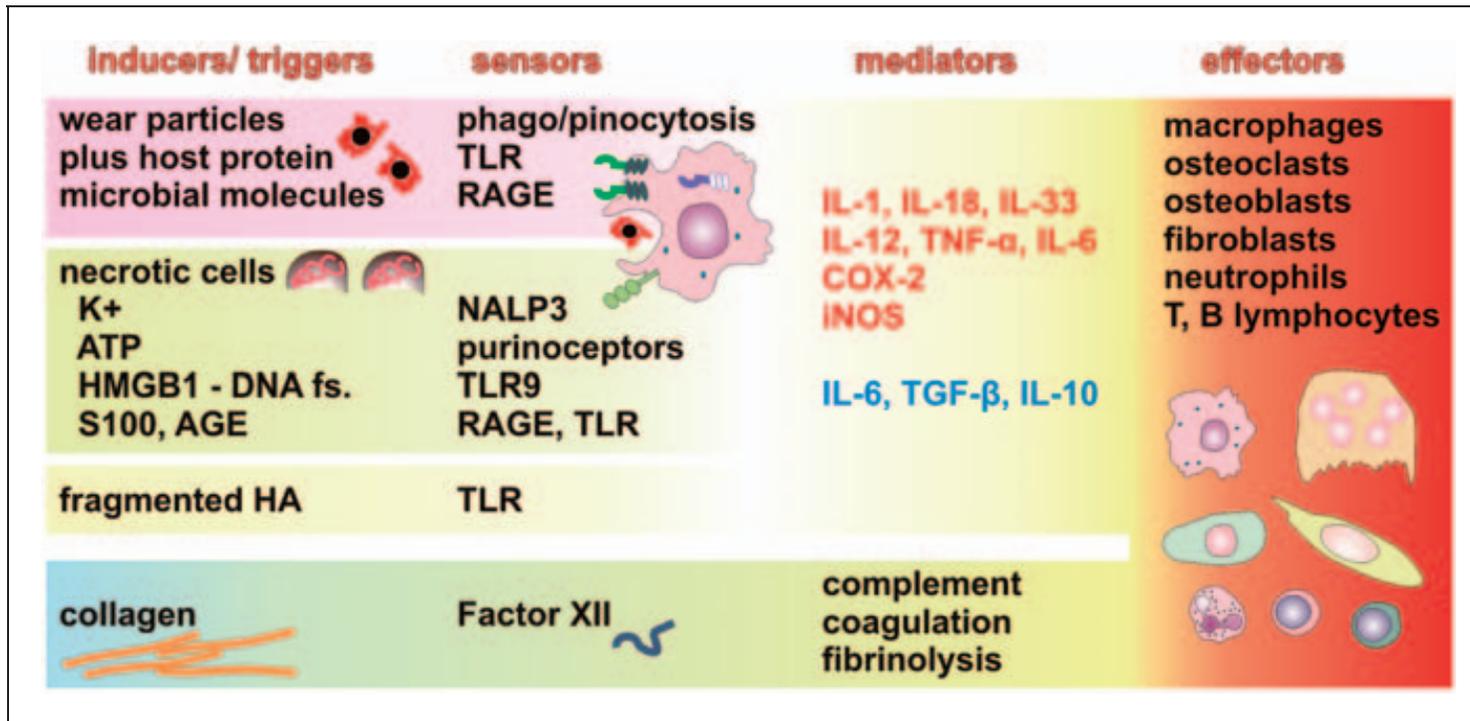


Fig. 1.1 Schematic presentation of a modern holistic view of the intrinsic nature of the universal defense system that responds to any stress including mental stress, any infectious or sterile injury, and mechanical forces. The aim of these various responses is always in maintaining and restoring organismal 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 avviano la risposta infiammatoria.
- ❖ Possono essere **esogeni** (batteri, resti microbici) o **endogeni** (particelle di "usura", cellule, matrice extracellulare).
- ❖ La necrosi da trauma rilascia componenti cellulari (**ATP, ioni K+, DNA frammentato, membri della famiglia delle proteine leganti il calcio S100, prodotti di glicazione avanzata**), innescando l'infiammazione tramite l'attivazione dei recettori.
- ❖ Il trauma degrada la matrice extracellulare, i cui frammenti vengono riconosciuti dai TLRs.
- ❖ Fattori solubili (**Fattore XII**) legano componenti della matrice extracellulare, attivando la coagulazione, fibrinolisi e il complemento, contribuendo al reclutamento di cellule infiammatorie.
- ❖ Le particelle di usura e le proteine adsorbite vengono fagocitate/pinocitate.

SENSORI

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

MEDIATORI

- ❖ Possono avere origini differenti.
- ❖ Classificati in gruppi distinti in base alle loro proprietà biochimiche.

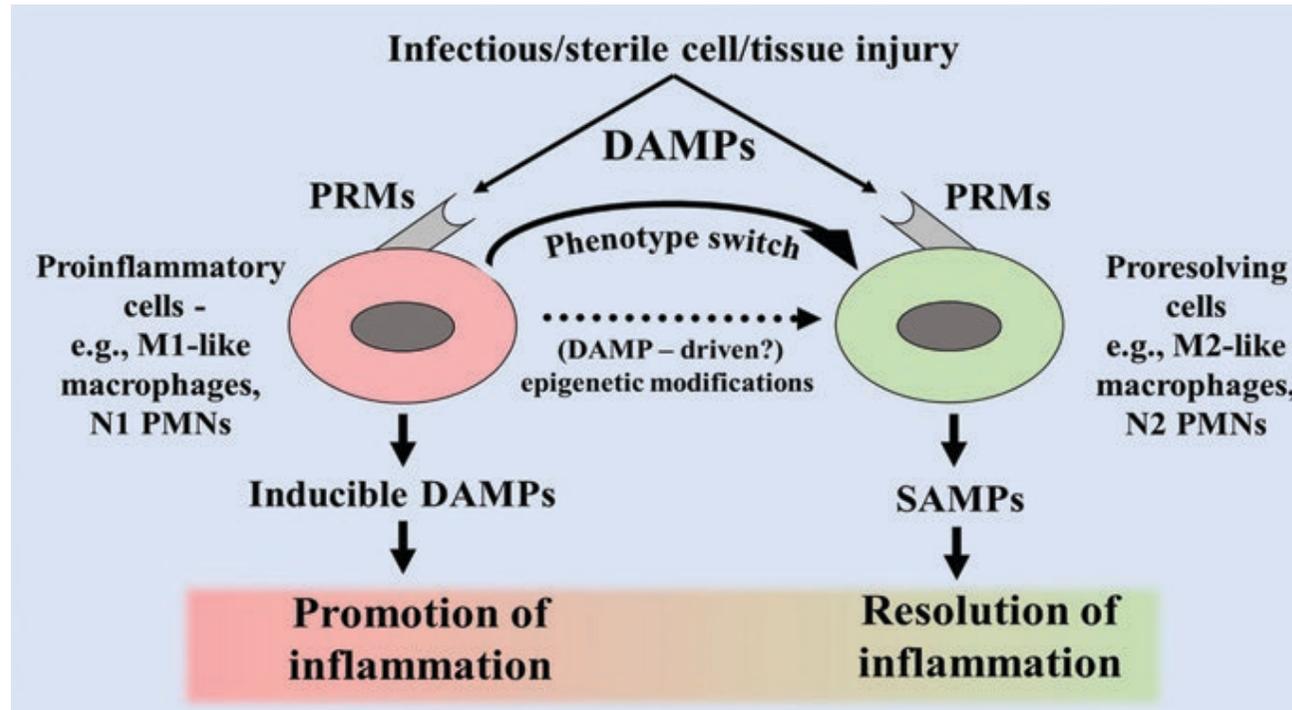
EFFETTORI

- ❖ Tessuti e cellule sono gli effettori finali della risposta infiammatoria.
- ❖ 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



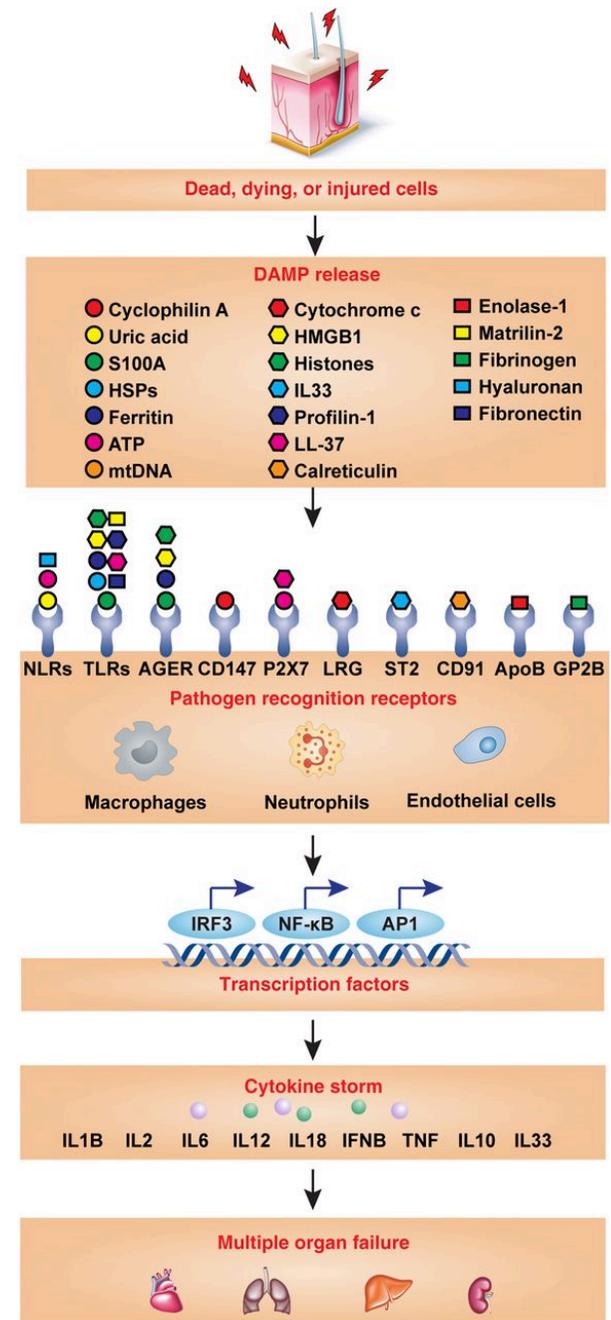
DAMPs attivano sia:

- **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**

"INDUTTORI" della risposta infiammatoria

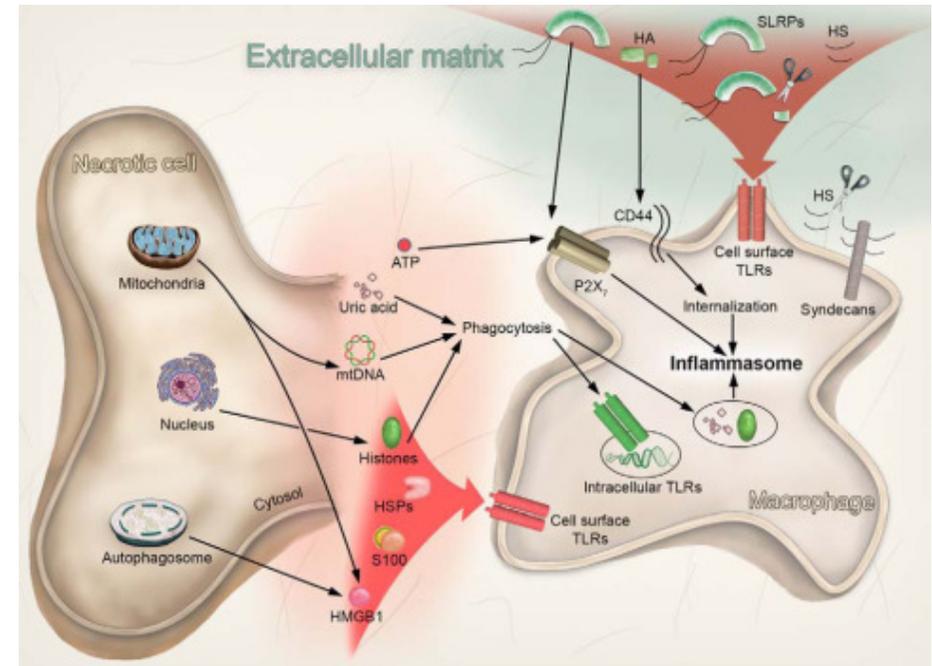
DAMPs = Profili molecolari associati al danno (Damage-Associated Molecular Patterns)

- ❖ Possono essere il risultato di danno cellulare di origine infettiva o non infettiva, come trauma fisico, ustioni, traumi, tossine chimiche o ischemia.
- ❖ Molecole endogene prodotte o rilasciate da cellule danneggiate o morte a causa della necrosi.
- ❖ Nel tessuto extracellulare, i DAMPs possono legarsi ai PRR o a recettori DAMP specializzati, inducendo una risposta immunitaria.



Esempi di DAMPs

Type of DAMP	DAMPs	Receptors
Proteins	HMGB1	TLR2, TLR4, RAGE
	Histone	TLR2, TLR4
	S100	TLR2, TLR4, RAGE
	HSPs	TLR2, TLR4, CD91, RAGE
	Annexin A1	FPR1
	Versican	TLR2, TLR6, CD14
	Fibronectin (EDA domain)	TLR4
	Fibrinogen	TLR4
	Tenascin C	TLR4
	F-actin	DNGR-1
	Cyclophilin A	CD147
	A β	TLR2, NLRP1, NLRP3, CD36, RAGE
	IL1 α	IL-1R
	IL33	ST2
	Formyl peptide	FPR1
	Calreticulin	CD91
	Defensins	TLR4
Cathelicidin (LL37)	P2X7, FPR2	
Granulysin	TLR4	
Lipids and carbohydrates	LMW hyaluronan	TLR2, TLR4, NLRP3
	SAA	TLR2, TLR4
	Heparan sulfate	TLR4
Metabolite-related DAMPs	ATP	P2X7, P2Y2
	Uric acid	NLRP3, P2X7
Nucleic acids	DNA	TLR9, AIM2
	RNA	TLR3, TLR7/8, RIG-I, MDA5
	mtDNA	TLR9



<https://doi.org/10.1074/jbc.R114.619304>

PAMPs

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

Caratteristiche generali dei PAMPs:

- 1) **Prodotti solo dai procarioti** (non dagli eucarioti)
 - ❖ **Origine:** presenti in diversi microorganismi ma assenti nell'ospite.
- 2) A differenza dei fattori di virulenza, **sono prodotti sia da batteri patogeni che da saprofiti**. Queste sostanze identificano un'invasione batterica in generale.
 - ❖ **Modello Molecolare Associato a Microbo (MAMPs):** anche microbi non patogeni presentano molecole di tipo PAMP.
- 3) Essenziali per la **sopravvivenza** delle cellule microbiche e, quindi, **sono meno soggetti a cambiamenti**.
 - ❖ **Ruolo:** forniscono segnali esogeni che avvisano il sistema immunitario della presenza di patogeni, promuovendo l'infiammazione e l'immunità innata.
- 4) Sostanzialmente **identici** nei **microrganismi della stessa specie**
 - ❖ **Recettori:** Identificazione dei recettori che riconoscono i profili molecolari (PRR).

PAMPs

Glicani

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

Proteine

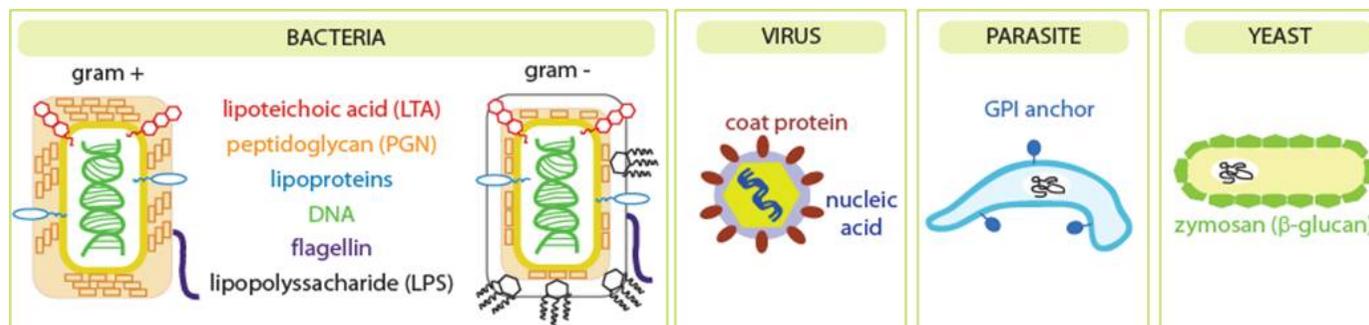
- ❖ Flagellina batterica

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)

- ❖ **Annexina A1 (AnxA1):** proteina che può legarsi a DAMPs come il DNA e il peptidoglicano, inibendo così la loro attivazione.
- ❖ **Mediatori specializzati pro-risoluzione (SPM), Resolvina E1 (RvE1) e la RvE2:** possono stimolare la citochina antinfiammatoria interleuchina 10 e la fagocitosi, contribuendo alla risoluzione dell'infiammazione.
- ❖ **Lipossina A4 (LXA4):** può stimolare la transdifferenziazione dei macrofagi da M1-like a M2-like, che sono impegnati a eseguire la riparazione e la rigenerazione dei tessuti lesionati.

SENSORI

Pattern Recognition Receptors (PRRs)

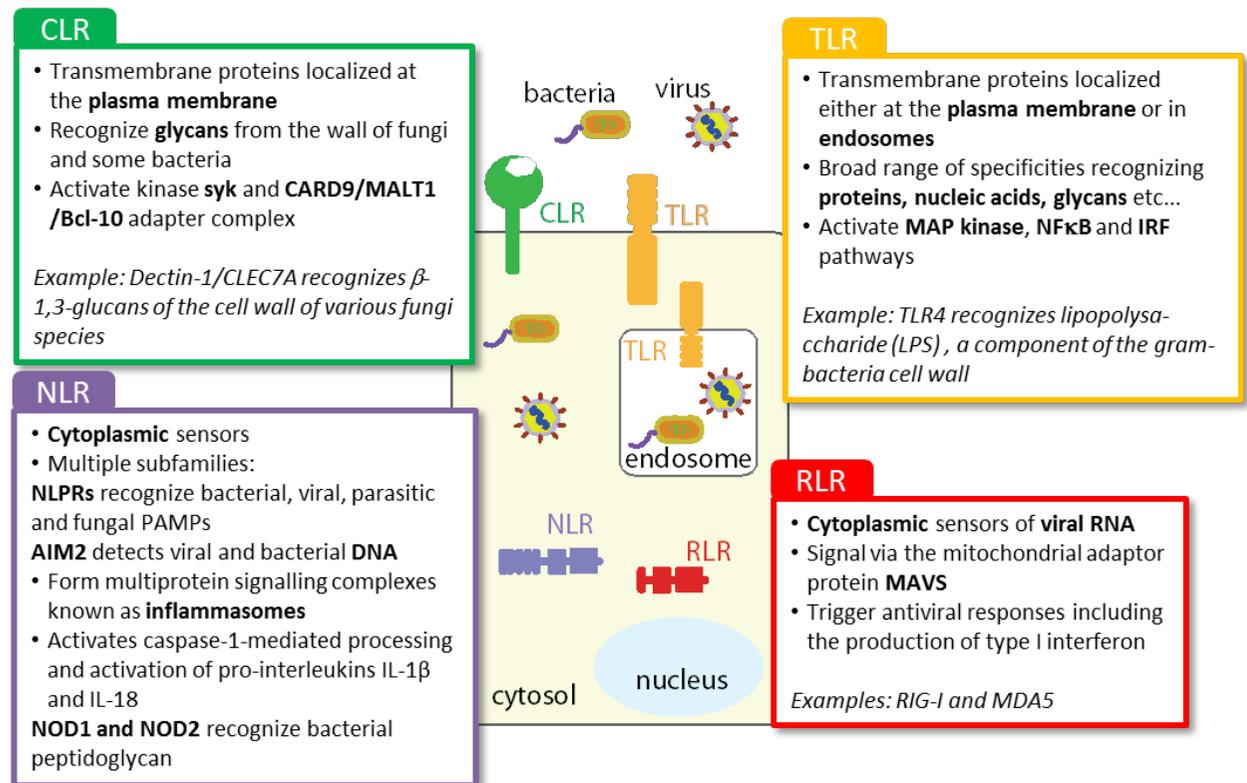
- ❖ Il sistema immunitario innato utilizza recettori chiamati Pattern Recognition Receptors (PRRs) per individuare agenti patogeni.
- ❖ Espressi principalmente dalle cellule APC (cellule dendritiche, macrofagi).

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)

LOCALIZZAZIONE:

- ❖ **Superficie cellulare:** patogeni extracellulari (batteri, funghi)
 - ❖ **Citoplasma:** patogeni intracellulari (virus/batteri. DNA, RNA)
 - ❖ **Endosomi:** componenti virali o batterici.
-
- ❖ **Non solo** identificano patogeni esterni, ma anche **segnali interni** che indicano uno stato di **stress o danno cellulare** (attivazione di meccanismi di difesa contro lo stress ossidativo o il riconoscimento di segnali di apoptosi).

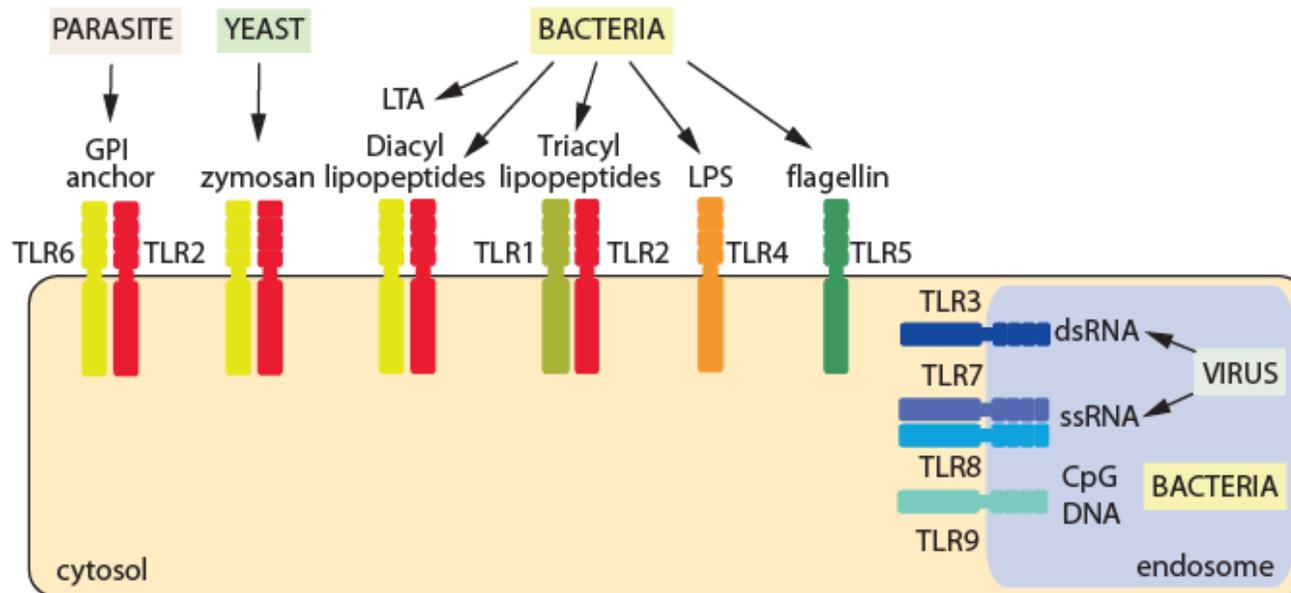


Recettori Toll-like (TLRs)

- ❖ 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).

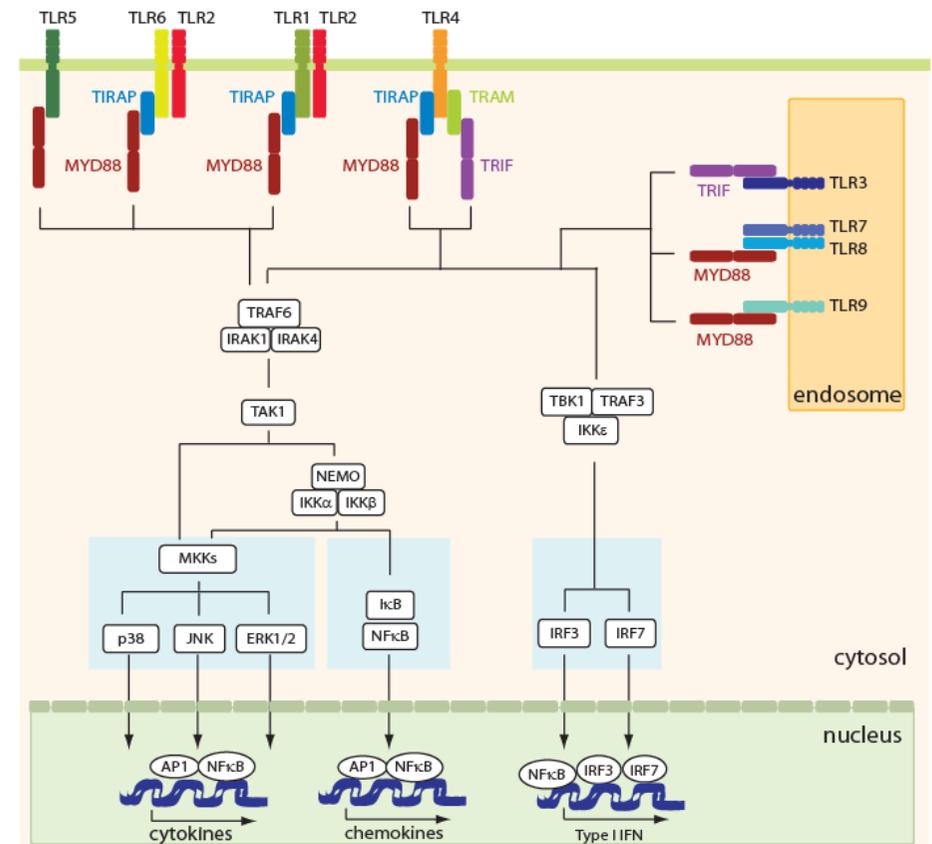
- TLR1, 2, 4 e 6 Lipidi batterici
- TLR3, 7 e 8 RNA virale
- TLR9 DNA batterico
- TLR5 e 10 Proteine batteriche o parassitarie

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

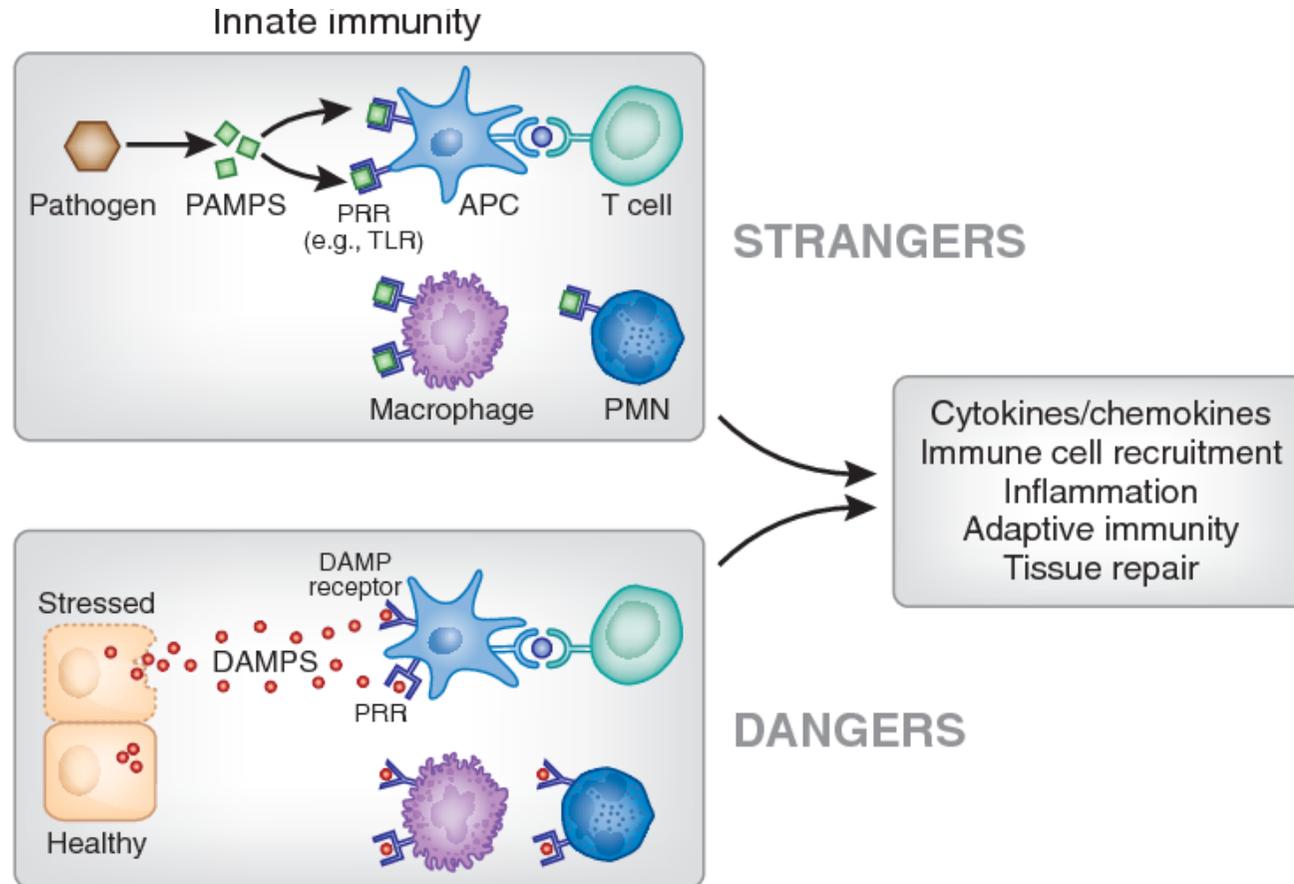


Risposte attivate dai TLRs

- ❖ 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.



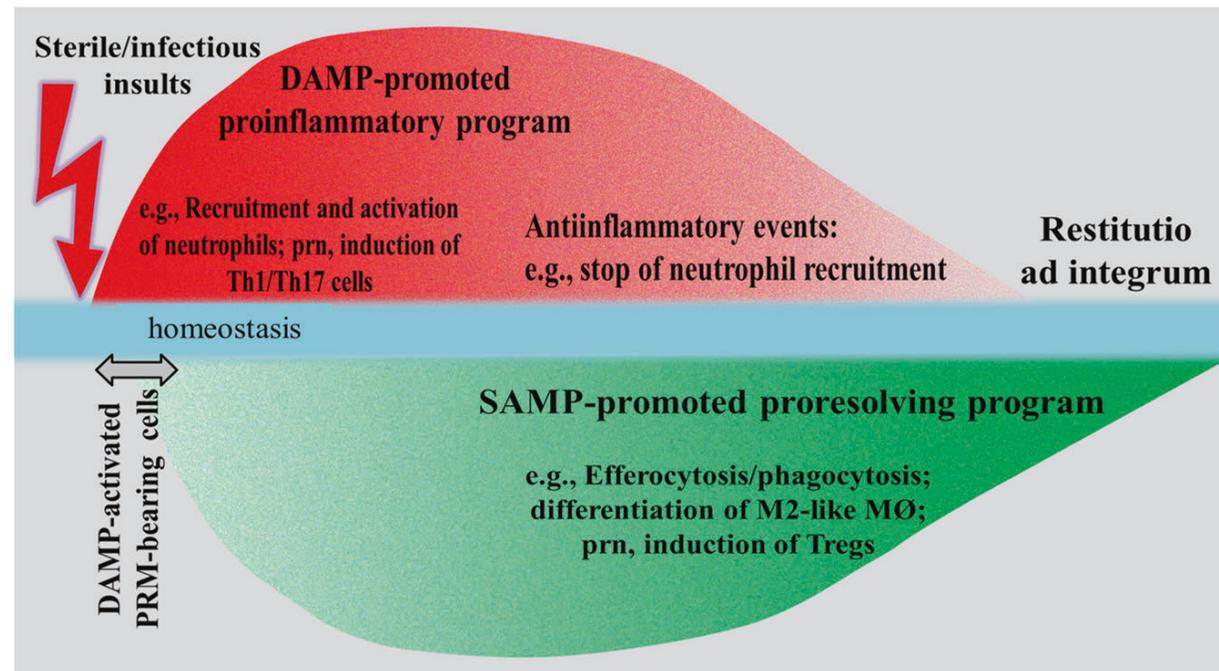
DAMPs / PAMPs => Infiammazione



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



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

LEGENDA: 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

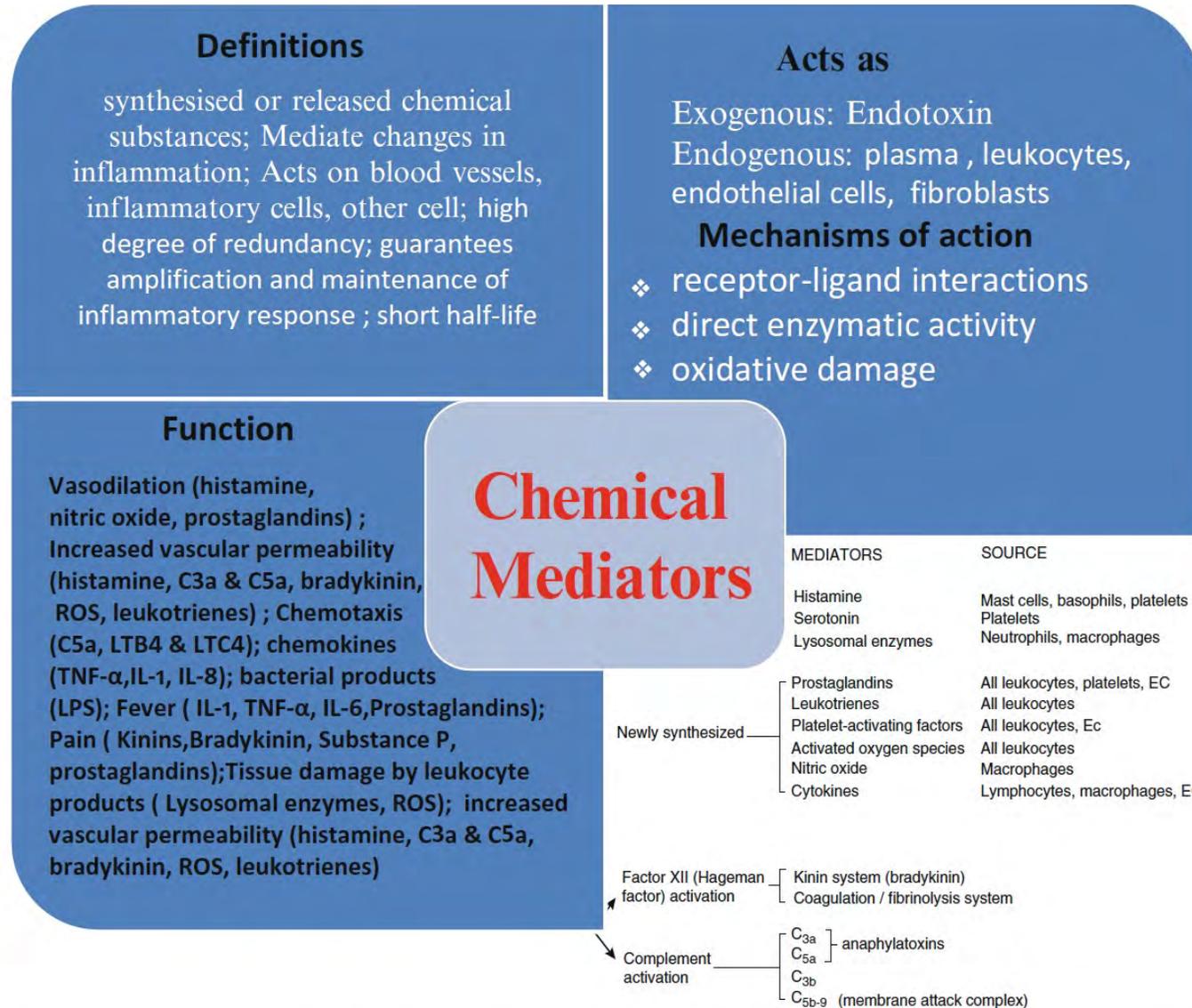


Fig.4.10 *Chemical mediators.* The definition, types, function, and mode of action of chemical mediators are revealed

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

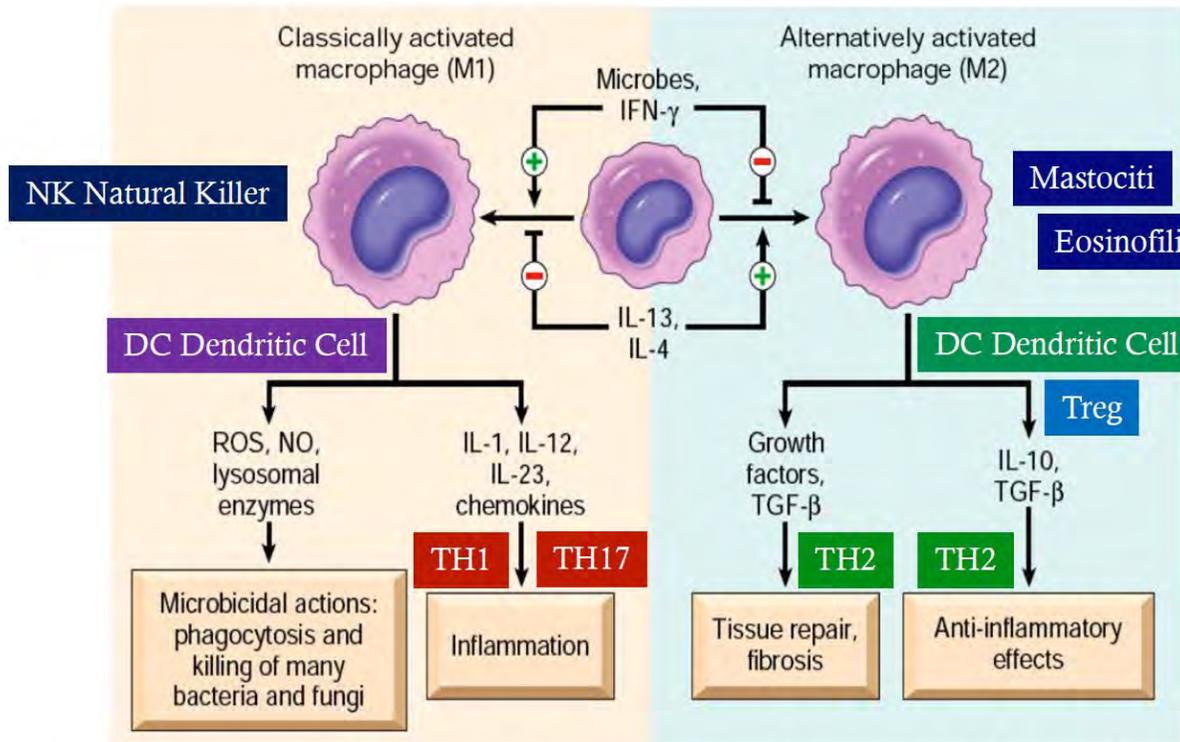


Figure 3-20 Classical and alternative macrophage activation. Different stimuli activate monocytes/macrophages to develop into functionally distinct populations. Classically activated macrophages are induced by microbial products and cytokines, particularly IFN- γ . They phagocytose and destroy microbes 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

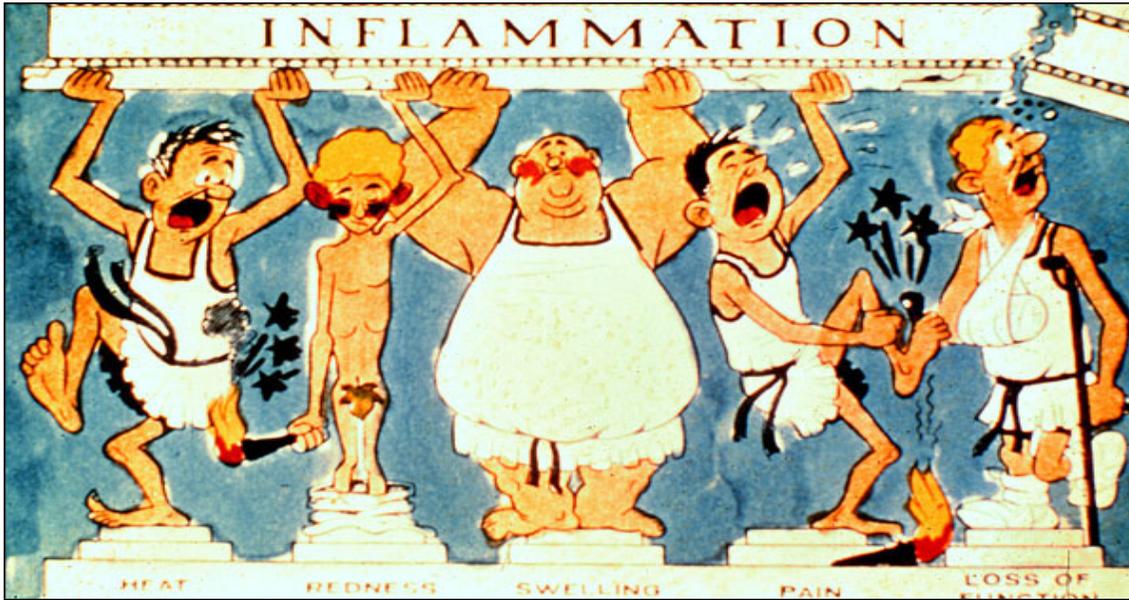
•INIZIO

•AMPLIFICAZIONE

•TERMINAZIONE

Inflammation

SEGNI CARDINALI (Celso 2 AC)



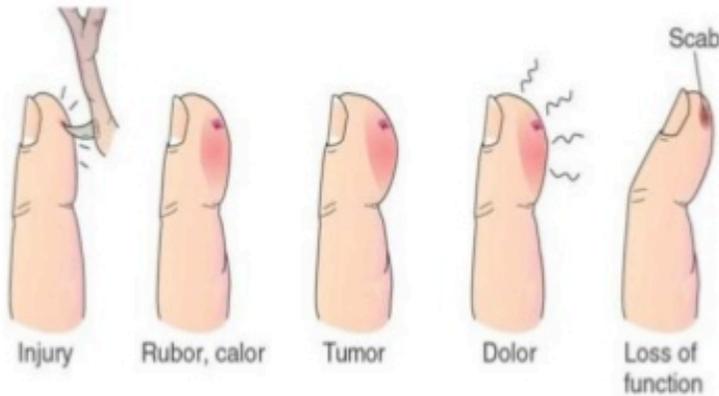
CALOR
CALORE

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**

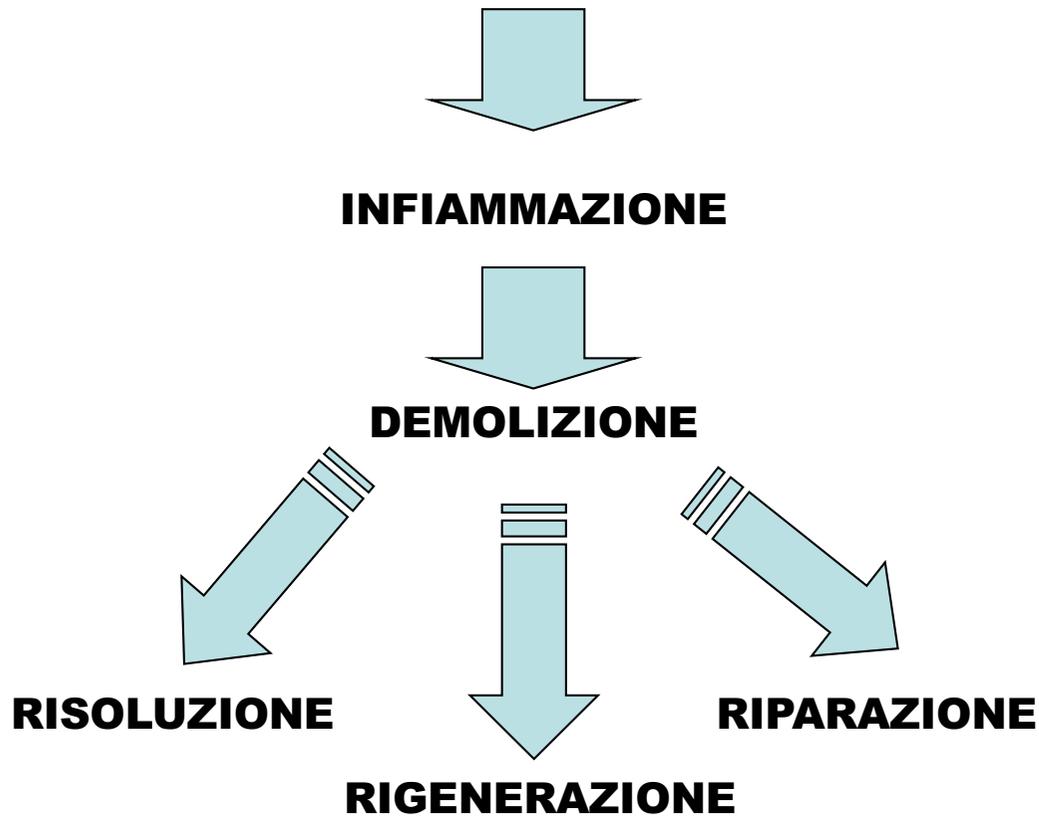
Infiemmazione: caratteristiche della risposta infiammatoria

INFIAMMAZIONE ACUTA

DANNO ACUTO

INFIAMMAZIONE CRONICA

DANNO PROLUNGATO



Infiemmazione ACUTA

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

Infiemmazione 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**

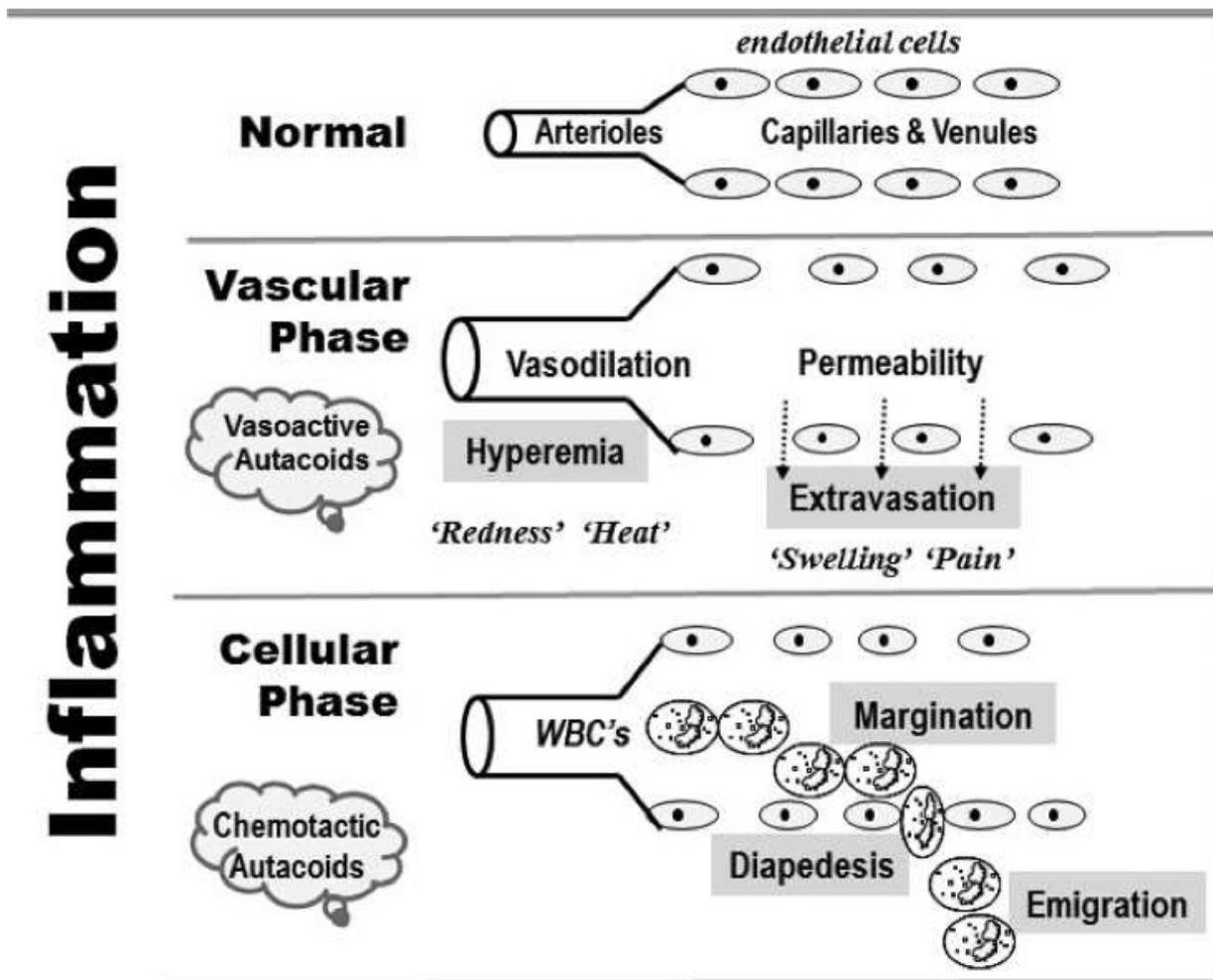
•Amplificazione

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

•Terminazione

- **Scomparsa & inibizione dei mediatori**

Infiammazione: Alterazioni vascolari



- ✓ **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

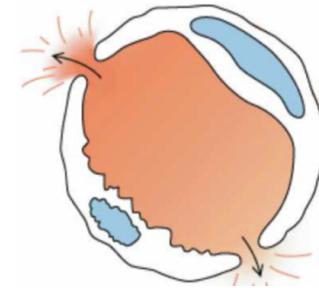
Iperemia attiva: Vasodilatazione arteriolare => rilascio fibrocellule muscolari lisce

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

Meccanismi di aumento della permeabilità

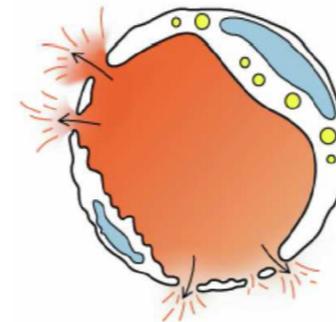
1- Formazione di fenestrazioni endoteliali

- contrazione delle cellule endoteliali
- riorganizzazione del citoscheletro



2- Danno endoteliale

- diretta
- mediata da leucociti

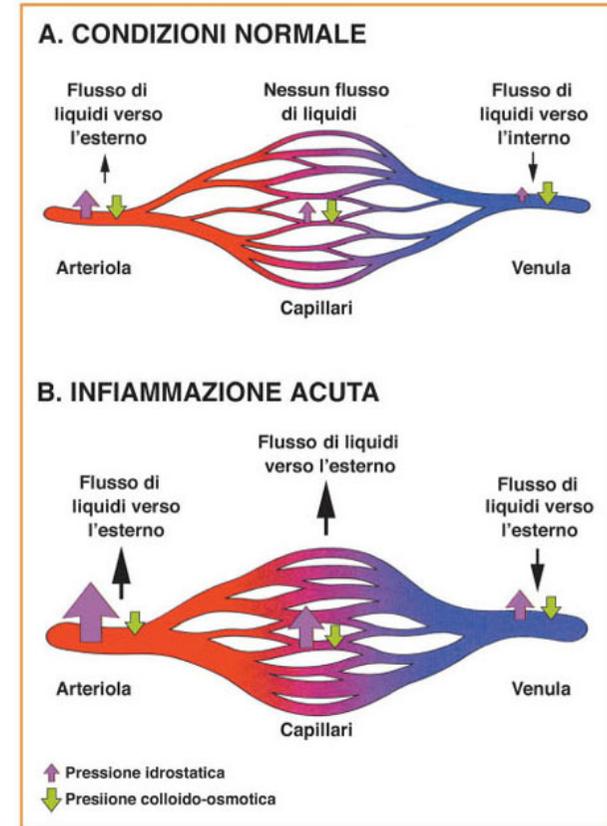
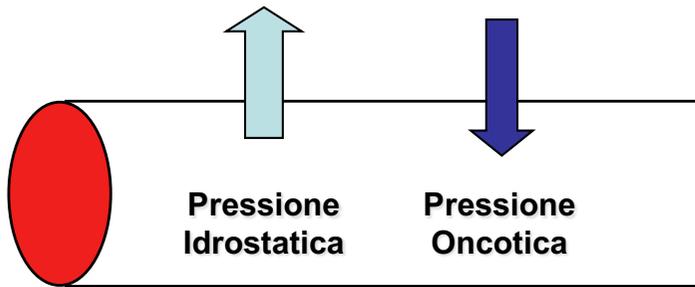


3- Aumentata transitosi (traffico vescicolare)

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. 30 mmHg
P. Oncot. 28 mmHg	P. Oncot. 28 mmHg	P. Oncot. 28 mmHg	P. Oncot. 28 mmHg
$\Delta P + 12$	$\Delta P - 8$	$\Delta P + 25$	$\Delta P + 22$

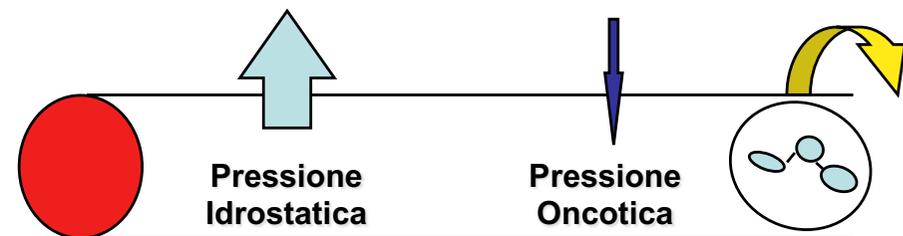
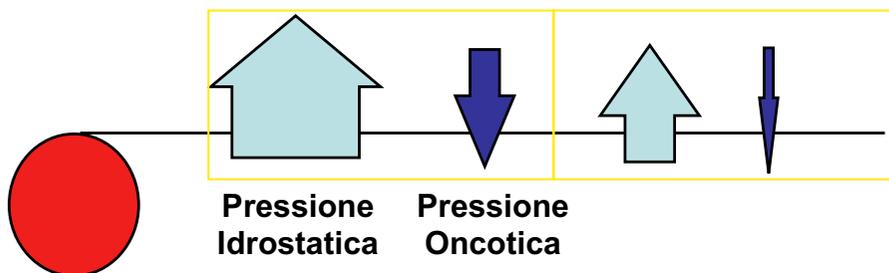
Essudato & Trasudato

PATOGENESI dell'EDEMA:

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

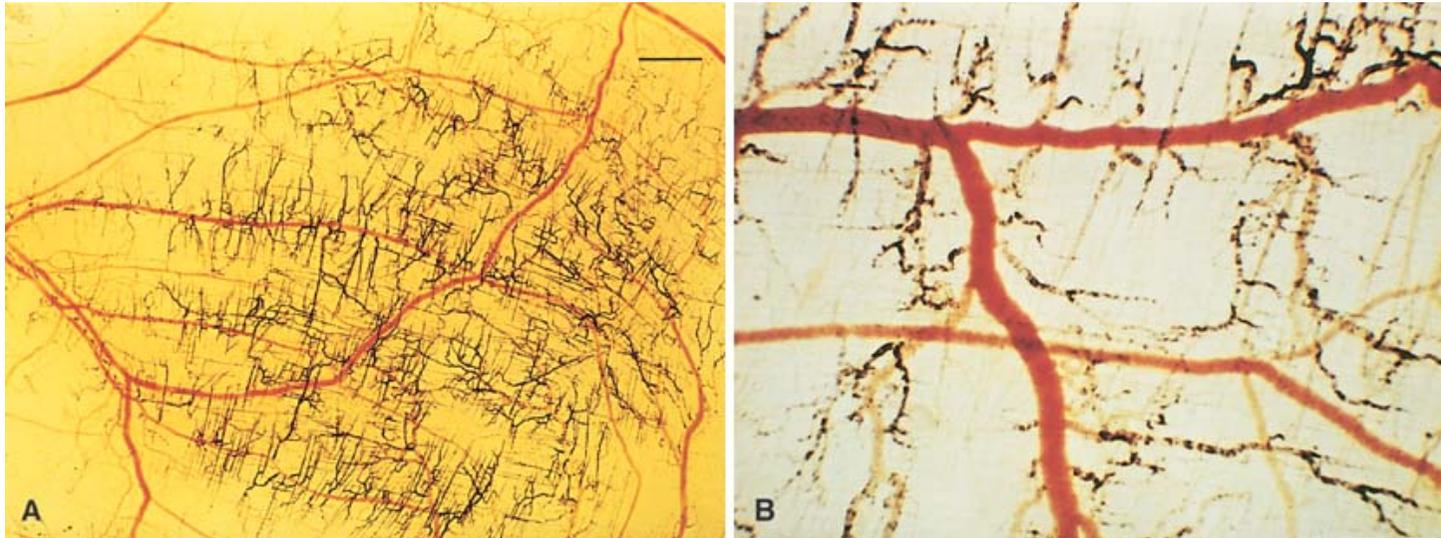
CARATTERI DELL'ESSUDATO E DEL TRASUDATO		
	<u>Essudato</u>	<u>Trasudato</u>
Aspetto	opalescente o torbido	limpido o opalescente
Colore	giallo citrino, ematico o giallastro	giallo citrino
pH	< 7.4	7.4
Peso specifico*	> 1.018	< 1.015
Contenuto proteico	> 2-3 g/100 ml	< 2-3 g/100 ml
Composizione delle proteine	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

Inflammation: increase in vascular permeability



<https://youtu.be/wlln1RNIEV8>

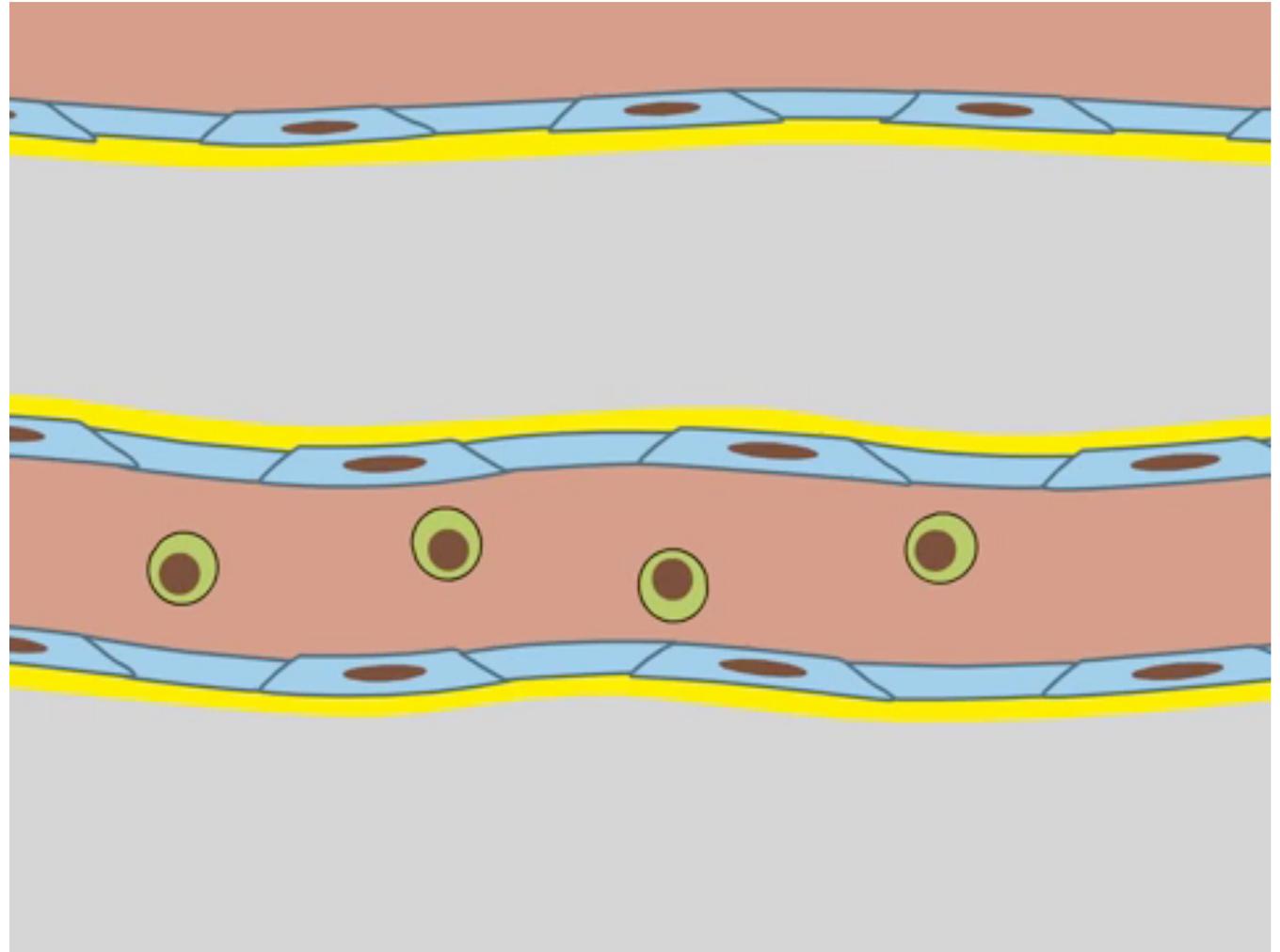
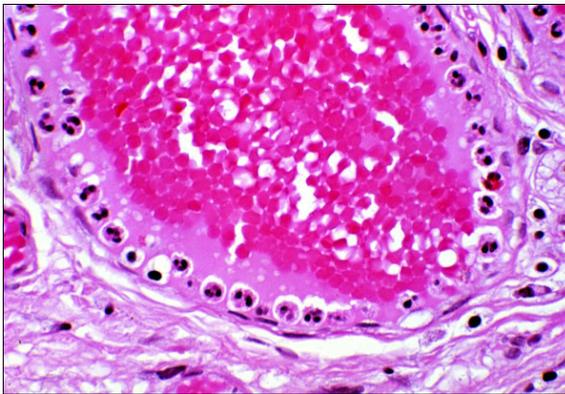
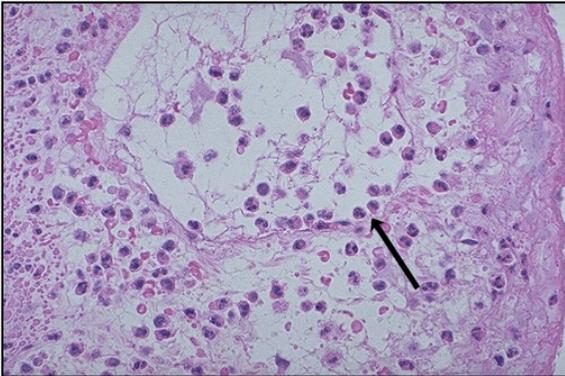
Edema



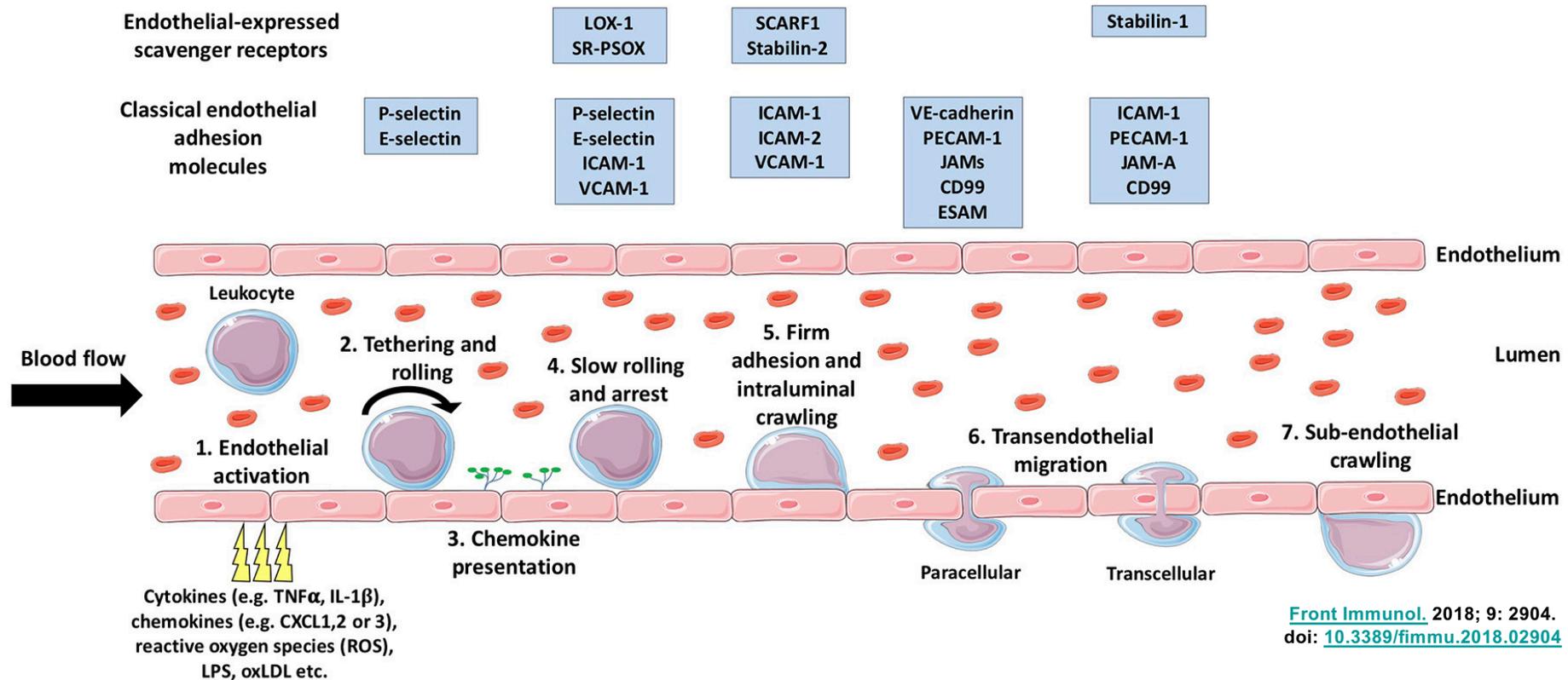
Infiammazione: FUORIUSCITA dei LEUCOCITI dai VASI

- **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



- 1. Attivazione endoteliale** innescata da stimoli endogeni o esogeni dal tessuto infiammato.
- Legame dipendente dalla **selectine** e rotolamento dei leucociti lungo la superficie luminale del vaso.
- Esposizione delle **chemochine** sulla superficie dell'endotelio.
- Attivazione delle **integrine** espresse dai leucociti permettendo la formazione di legami più forti con i loro ligandi endoteliali. Arresto del leucocita.
- "Strisciamento" intraluminale del leucocita.
- Migrazione del leucocita attraverso il percorso **paracellulare** o **transcellulare**.
- "Strisciamento" sub-endoteliale del leucocita una volta attraversato lo strato endoteliale.
- Migrazione del leucocita verso il tessuto bersaglio vero e proprio.

Marginazione e Rotolamento

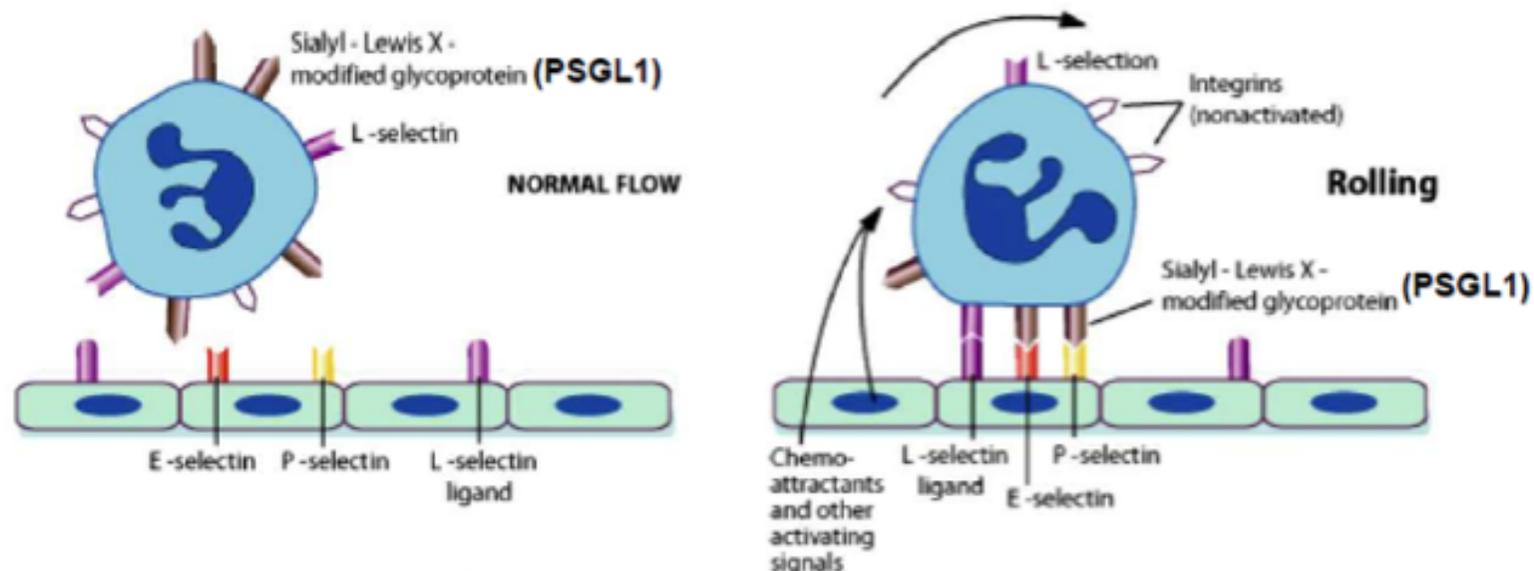
Dopo la marginazione i leucociti cominciano a rotolare sulle cellule endoteliali, il che comporta la presenza di deboli interazioni tra molecole esposte sulle superfici di entrambe le cellule:

CELLULE ENDOTELIALI:

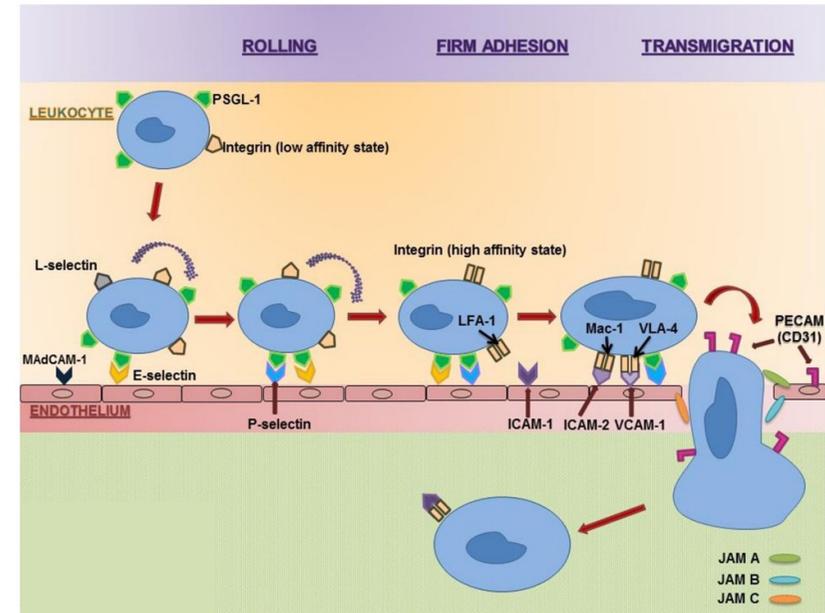
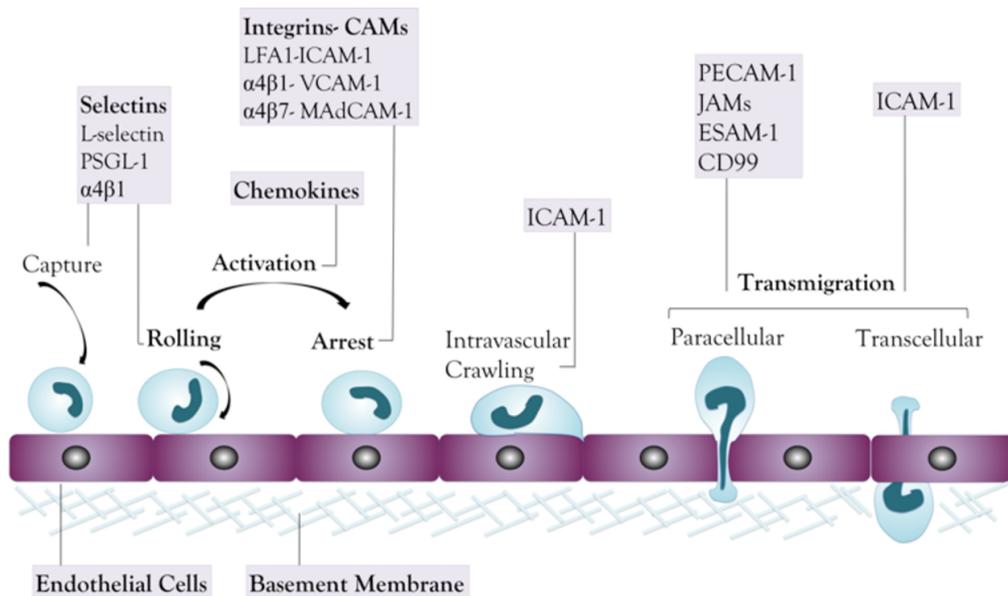
- **SELECTINE P:** pre-sintetizzate raccolte in vacuoli chiamati **Corpuscoli di Weibel-Palade**. Quando le cellule endoteliali vengono attivate, i vacuoli si fondono con la membrana citoplasmatica ed espongono al lume del vaso le selectine.
- **SELECTINE E:** sintetizzate *ex-novo* quando la cellula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

LEUCOCITI:

- **SELECTINA L (CD62L):** interagisce con i ligandi espressi dall'endotelio.
- **Famiglie di carboidrati Lewis X e Lewis A:** carboidrati sialilati sono presenti su molecole come il **PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand 1)** che agisce come ligando per le selectine sulle cellule endoteliali durante il processo di rotolamento dei leucociti.



Adesione & Diapedesi



<https://youtu.be/Fbzb75HA9M8>

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

❖ **Adesione stabile:**

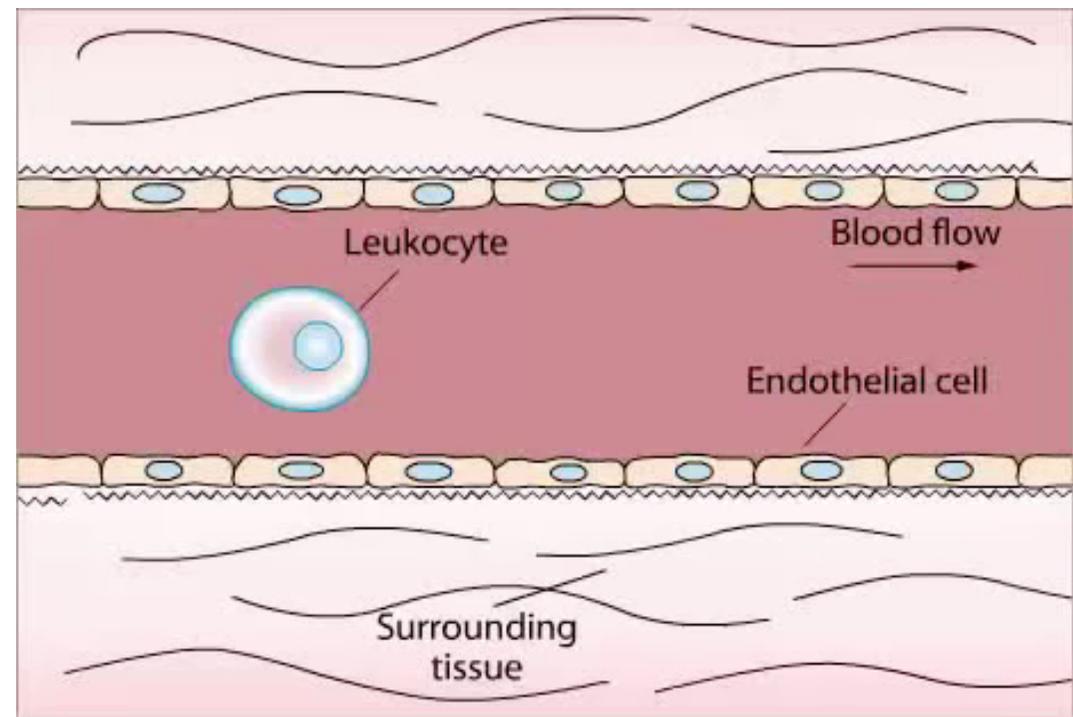
INTEGRINE:

ICAM-1 (endotelio) ⇔ LFA-1 (leucociti)

VCAM-1 (endotelio) ⇔ VLA-4 (leucociti)

DIAPEDESI

PECAM1 (CD31) ⇔ 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; Medicure & 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>



CHEMIOTASSI

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:

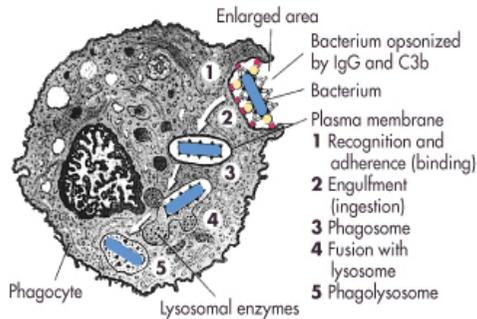
Proteine del Complemento (C5a)
Chemochine, particolarmente IL-8
Metaboliti dell'acido Arachidonico (LTB₄)

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>



FAGOCITOSI

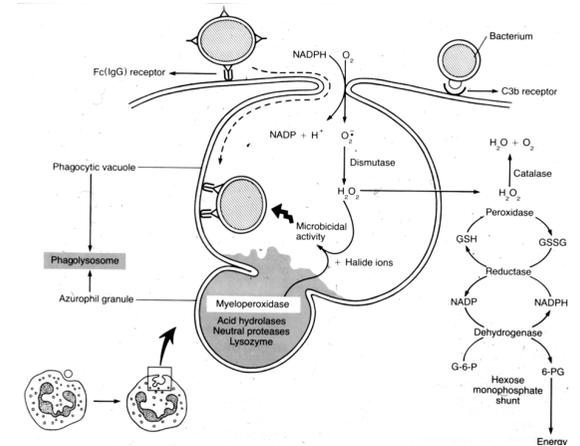
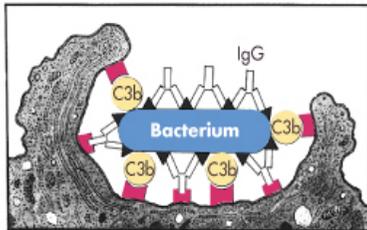


La **chemiotassi** direziona PMNs (e più tardi i Macrofagi) verso il sito di danno dove la fagocitosi ha luogo
 Gli agenti lesivi sono "mangiati" dai PMN attivati
 Evento necessario per la fagocitosi => Opsonizzazione:

- **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 (¹ O ₂)	Neutral proteases
Hydrogen peroxide	Acid hydrolases

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

<https://youtu.be/ygkvXT1BmaA>



Meccanismi di attività microbica nei PMNs:

Sistemi Ossigeno-dipendenti
NADPH ossidasi
MPO

Sistemi Ossigeno indipendenti

Danno tissutale indotto dalle cellule infiammatorie

Neutrofili e macrofagi

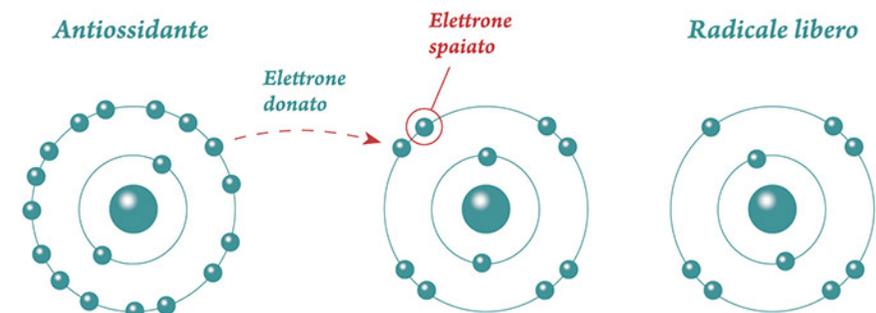
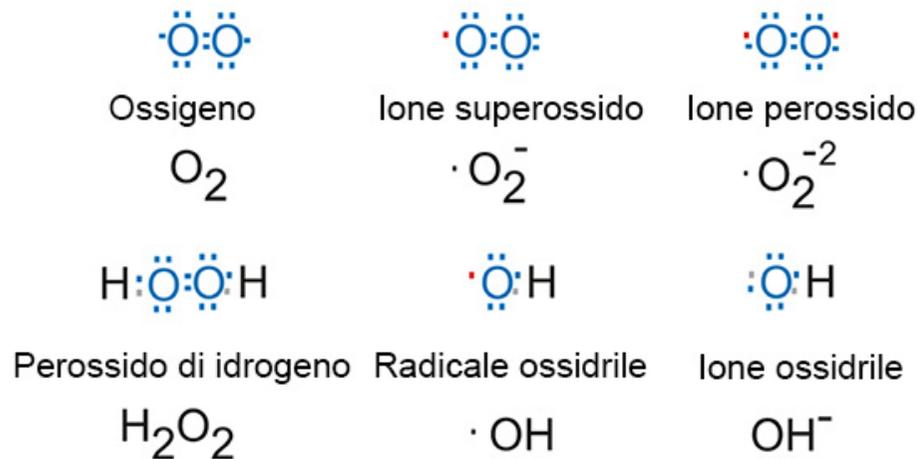
- ❖ Capacità di danneggiare i tessuti migrati attraverso:
 - Formazione di **specie reattive dell'ossigeno (ROS)**
 - Liberazione del contenuto granulare.

ROS:

- ❖ Iniziano la perossidazione lipidica.
- ❖ Reagiscono con il DNA.
- ❖ Ossidano i gruppi sulfidrilici delle proteine.
- ❖ Degradano i componenti della matrice cellulare.

Enzimi lisosomiali:

- ❖ Utilizzati per degradare i microorganismi all'interno dei lisosomi.
- ❖ Possono degradare anche proteine e altre sostanze cellulari e tissutali.
- ❖ L'attività delle proteasi è generalmente controllata da una serie di inibitori di proteasi presenti nel plasma, come l'a1-antitripsina e l'a2-macroglobulina.

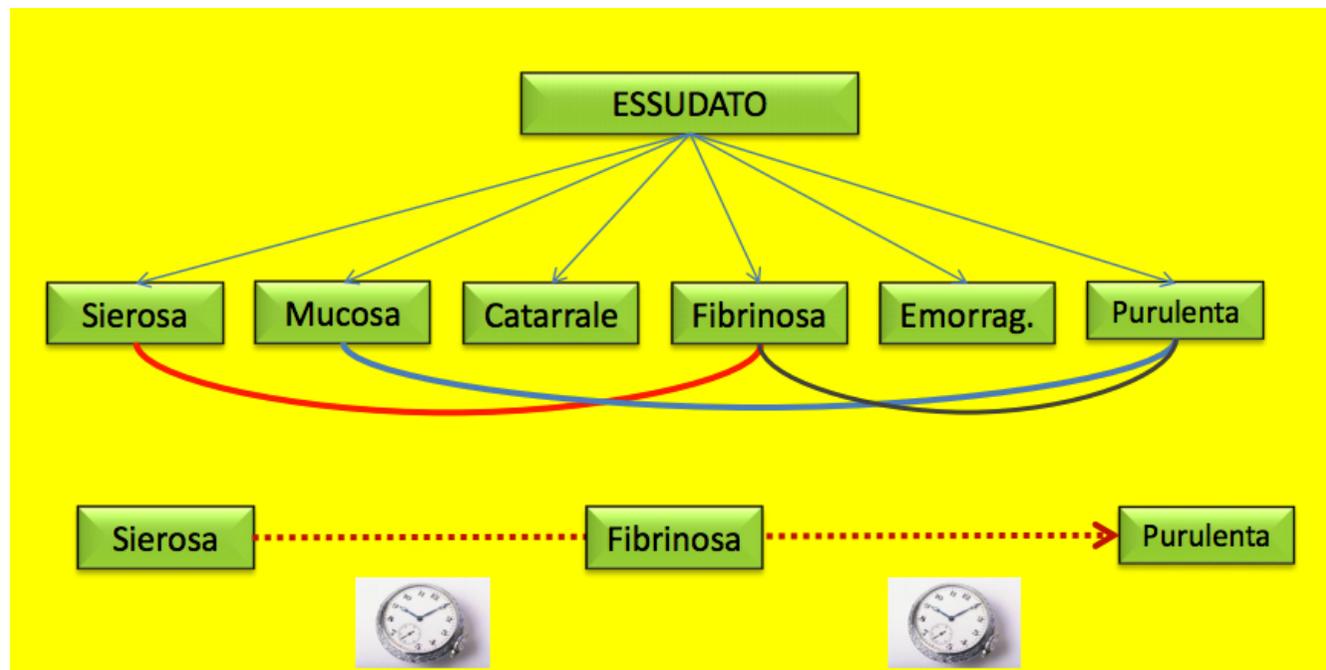


Classificazione dell'infiammazione acuta (Angioflogosi)

- ❖ Caratterizzata da modificazione del calibro dei vasi e del flusso sanguigno.
- ❖ Aumento della permeabilità vascolare, che porta alla formazione di essudato.
- ❖ Migrazione dei leucociti, in particolare dei granulociti neutrofili, verso il sito infiammato.

Essudato infiammatorio:

- ❖ Composizione variabile di acqua, proteine e cellule a seconda dei mediatori liberati, della causa specifica dell'infiammazione, del tipo di tessuto e della sede interessata.
- ❖ La prevalenza di una o più componenti determina la classificazione dei vari tipi di essudato infiammatorio.



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato
Infiammazione Eritematosa

- ❖ **Si manifesta come un arrossamento locale della pelle.**
- ❖ **Questo arrossamento è principalmente dovuto ad iperemia attiva, che comporta il rilascio degli sfinteri precapillari e un iperafflusso di sangue.**
- ❖ **Quasi assente la migrazione leucocitaria ed essudazione.**

Eczema



Rosacea



Eritema Multiforme



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Eritematosa

- ❖ **Dermatite:** ampia categoria che si riferisce a qualsiasi infiammazione della pelle, indipendentemente dalla causa. La dermatite può essere causata da una vasta gamma di fattori, tra cui allergie, irritazioni, infezioni, reazioni ai farmaci o condizioni autoimmuni. Può manifestarsi con arrossamento, prurito, gonfiore, vesciche o squamature, a seconda della causa sottostante.
- ❖ **Eczema:** forma specifica di dermatite, spesso usata per descrivere un gruppo di condizioni cutanee croniche e infiammatorie che causano pelle secca, prurito intenso e arrossamento. Queste condizioni possono includere la dermatite atopica, la dermatite da contatto e la dermatite seborroica. L'eczema è spesso associato a una predisposizione genetica e può essere scatenato da fattori come allergie, irritazioni, stress.

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Eritematosa

- ❖ **Eritema multiforme***: reazione cutanea acuta che può essere scatenata da **infezioni virali, reazioni farmacologiche** o altre cause. Si manifesta con arrossamento della pelle, spesso con lesioni a bersaglio distintive che possono comparire su braccia, gambe, viso e tronco.
- ❖ **Rosacea**: condizione infiammatoria cronica della pelle che colpisce principalmente il viso. Si manifesta con arrossamento persistente, vasi sanguigni dilatati, papule e pustole.

* Esempi di farmaci che causano eritema multiforme:

- ❖ **Antibiotici**: penicillina, la sulfamidica e farmaci antitubercolari come la rifampicina.
- ❖ **Anticonvulsivanti**: fenitoina (Dilantin), il carbamazepina (Tegretol) e il fenobarbital.
- ❖ **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**: ibuprofene e il naprossene possono causare eritema multiforme come reazione avversa.
- ❖ **Allopurinolo**: questo farmaco utilizzato per trattare la gotta è stato associato all'eritema multiforme.
- ❖ **Sulfamidici**: farmaci che contengono sulfamidici, come i diuretici tiazidici e i farmaci anti-HIV, sono stati collegati all'eritema multiforme.
- ❖ **Antidepressivi**: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della monoamino ossidasi (IMAO), possono causare eritema multiforme in rari casi.

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
-
- ❖ **Pericardite:** infiammazione della membrana sierosa che riveste il cuore (pericardio). Può essere causata da infezioni, traumi, malattie autoimmuni o altre cause e può provocare dolore toracico, febbre e difficoltà respiratorie.
 - ❖ **Pleurite:** infiammazione della membrana sierosa che riveste i polmoni (pleura). Può essere causata da infezioni, traumi, tumori o altre condizioni e può causare dolore toracico acuto durante la respirazione, tosse e difficoltà respiratorie.
 - ❖ **Peritonite:** infiammazione della membrana sierosa che riveste la cavità addominale (peritoneo). Può essere causata da infezioni batteriche, perforazioni intestinali, pancreatite, o altre cause e può provocare dolore addominale acuto, gonfiore, febbre e shock.



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

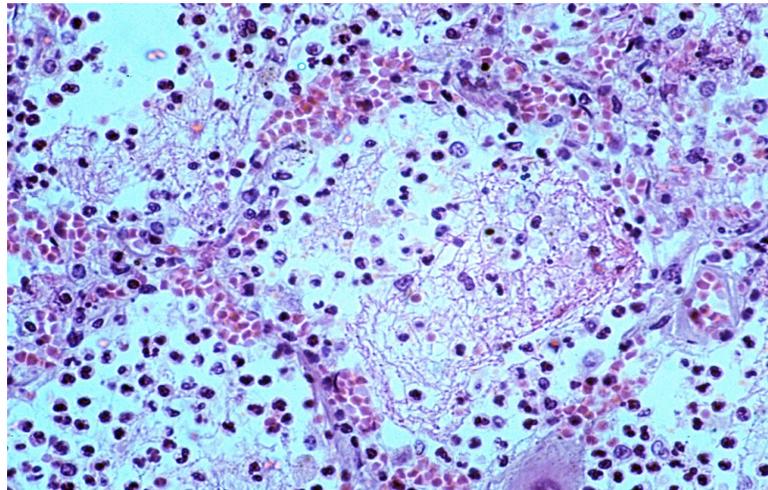
Infiammazione Fibrinosa

Caratteristiche:

- ❖ È caratterizzata dalla presenza di fibrina nel sito infiammatorio.
- ❖ La fibrina si accumula a causa di un aumento della permeabilità vascolare o di una produzione eccessiva di fibrina.

Esempi:

- ❖ **Polmonite fibrinosa:** forma grave di polmonite caratterizzata dalla presenza di fibrina nei bronchi e nei bronchioli.
- ❖ **Pericardite fibrinosa:** infiammazione del pericardio (membrana che circonda il cuore) con accumulo di fibrina nel fluido pericardico.
- ❖ **Artrite reumatoide:** la fibrina può accumularsi nelle articolazioni infiammate.
- ❖ **Peritonite fibrinosa:** infiammazione del peritoneo (membrana che riveste la cavità addominale) con deposito di fibrina.
- ❖ **Endometrite fibrinosa:** infiammazione dell'endometrio (rivestimento interno dell'utero) con accumulo di fibrina.



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Mucosa e Catarrale

Caratteristiche:

- ❖ Coinvolge la **membrana mucosa**, che riveste le cavità corporee esposte all'esterno come il tratto respiratorio superiore, il tratto gastrointestinale e le vie urinarie.
- ❖ È caratterizzata dalla presenza di **ipersecrezione di muco**, **edema** e **infiltrazione di cellule infiammatorie**.

Esempi:

- ❖ **Rinite catarrale**: infiammazione della mucosa nasale con congestione nasale, secrezione mucosa e starnuti.
- ❖ **Faringite catarrale**: infiammazione della mucosa della faringe, che può causare dolore alla gola, tosse secca e secrezione mucosa.
- ❖ **Gastrite catarrale**: infiammazione della mucosa dello stomaco, spesso causata da infezioni batteriche o irritazioni, che può provocare dolore addominale, nausea e vomito.
- ❖ **Bronchite catarrale**: infiammazione delle vie respiratorie inferiori con produzione di muco, tosse e difficoltà respiratorie.
- ❖ **Cistite catarrale**: infiammazione della mucosa della vescica, che può causare dolore durante la minzione, urgenza urinaria e aumento della frequenza urinaria.

Patologie respiratorie che possono risultare associate al catarro:

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



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Purulenta

Eziologia: è causata da **batteri**, noti come **piogeni**, tra cui **Streptococco, Stafilococco, Meningococco, Gonococco, Diplococco** e **E. coli ectopico**.

Alcuni dei batteri piogeni più comuni includono:

- ❖ **Staphylococcus aureus: Gram+** che può causare una vasta gamma di infezioni, tra cui infezioni della pelle, delle ferite e delle vie respiratorie.
- ❖ **Streptococcus pyogenes e pneumoniae: Gram+** responsabili di infezioni come tonsillite, faringite e infezioni della pelle e polmonite, meningite, sinusite, otite media e infezioni del tratto respiratorio superiore
- ❖ **Escherichia coli: Gram-** che può causare infezioni urinarie, gastroenteriti e altre infezioni.
- ❖ **Pseudomonas aeruginosa: Gram-** trovato spesso negli ambienti ospedalieri, può causare infezioni polmonari, delle vie urinarie e della pelle.
- ❖ **Neisseria gonorrhoeae: Gram-** che causa comunemente infezioni sessualmente trasmissibili come la gonorrea.
- ❖ **Klebsiella pneumoniae: Gram-** che può causare una serie di infezioni, tra cui polmonite, infezioni del tratto urinario, infezioni del sangue (batteriemia) e infezioni del tratto gastrointestinale.

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

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Purulenta

- ☆ **Eziologia:** Il pus può anche essere causato da funghi e virus, anche se meno comunemente rispetto ai batteri.
- ❖ **Funghi:** alcuni tipi di funghi, come **Candida albicans**, possono causare infezioni che portano alla formazione di pus. Queste infezioni fungine possono verificarsi sulla pelle, nelle unghie o nelle mucose, causando irritazione, arrossamento, gonfiore e la produzione di pus.
- ❖ **Virus:** anche se meno comuni, alcuni virus possono causare infezioni che portano alla formazione di pus. Ad esempio, **Herpes simplex** virus può causare vesciche che si riempiono di pus durante un'herpes labiale o genitale.

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Purulenta

- ❖ **Stimolo chemiotattico:** i batteri rilasciano sostanze chimiche che attirano i leucociti verso il sito infetto, causando un'infiammazione locale.
- ❖ **Essudato purulento:** è il pus, una miscela di piociti (globuli bianchi), cellule del tessuto in necrosi e batteri. Il pus deriva dal latino "putriudus" ossia "marcio".
- ❖ **Necrosi di tipo colliquativo:** avviene per la digestione dello stroma da parte degli enzimi contenuti nei granuli dei neutrofili, contribuendo alla formazione del pus.

SEGNI del PUS

- ❖ **Arrossamento:** l'area colpita spesso diventa rossa a causa del flusso sanguigno aumentato nella zona infiammata.
- ❖ **Calore:** l'infiammazione purulenta può provocare un aumento della temperatura nella zona interessata, dovuto all'aumento del flusso sanguigno e all'attività metabolica delle cellule immunitarie.
- ❖ **Gonfiore:** si verifica un gonfiore dovuto all'accumulo di liquidi e cellule infiammatorie nell'area interessata.
- ❖ **Dolore:** solitamente si accompagna a dolore localizzato e sensazione di pressione nella zona infiammata.
- ❖ **Perdita di funzione:** in alcuni casi, l'infiammazione purulenta può compromettere la funzione dell'organo o del tessuto colpito, a causa del dolore e del gonfiore.
- ❖ **Diffusione del pus:** può diffondersi nei tessuti circostanti o raccogliersi in cavità naturali o neoformate, causando ulteriori danni e sintomi locali.

Infiammazione Purulenta

❖ **Ascesso** dal latino "abscessus", ossia "andare via", "partire da", per indicare un "flusso di materia", specialmente riferito a secrezioni corporee come il pus:

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** ("tubo"): canale di drenaggio, rivestito da connettivo neoformato, che mima la membrana basale e perciò viene epitelizzato.
 - **Sepsi o setticemia** (dal greco antico "σήψις" (sepsis), che significa "putrefazione"): infezione generalizzata 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** (dal greco antico. "Empiema" (ἐμπύημα) è composto da due parti: "en" (έν), che significa "in", e "pyon" (πύων), che significa "pus"): **collezione di pus in cavità preformata (naturale) non comunicante con l'esterno.**
- ❖ **Flemmone** (dal greco antico "phlegmōn", che significa "infiammazione" suppurativa): **raccolta di pus non delimitata e contenuta nei tessuti.** Non essendo delimitata, la sua tendenza era quella di estendersi.

Patereccio / Giradito / Paronichia

- ❖ **Patereccio (giradito o paronichia):** esempio di infiammazione purulenta. Si tratta di un'infiammazione acuta o cronica del tessuto attorno all'unghia, spesso causata da un'infezione batterica o fungina.
- ❖ Questa condizione può provocare arrossamento, gonfiore e dolore nella zona intorno all'unghia, insieme alla formazione di pus sotto l'unghia o intorno ad essa. Il trattamento può includere la somministrazione di antibiotici, il drenaggio del pus e la cura adeguata dell'unghia interessata.

Batteri responsabili:

- ❖ **Staphylococcus aureus:** comunemente coinvolto nelle infezioni cutanee, incluso il patereccio.
- ❖ **Streptococcus pyogenes:** può causare paronichia, specialmente in infezioni batteriche secondarie.
- ❖ **Pseudomonas aeruginosa:** coinvolto nelle paronichie, soprattutto in ambienti umidi o contaminati.



Foruncolo

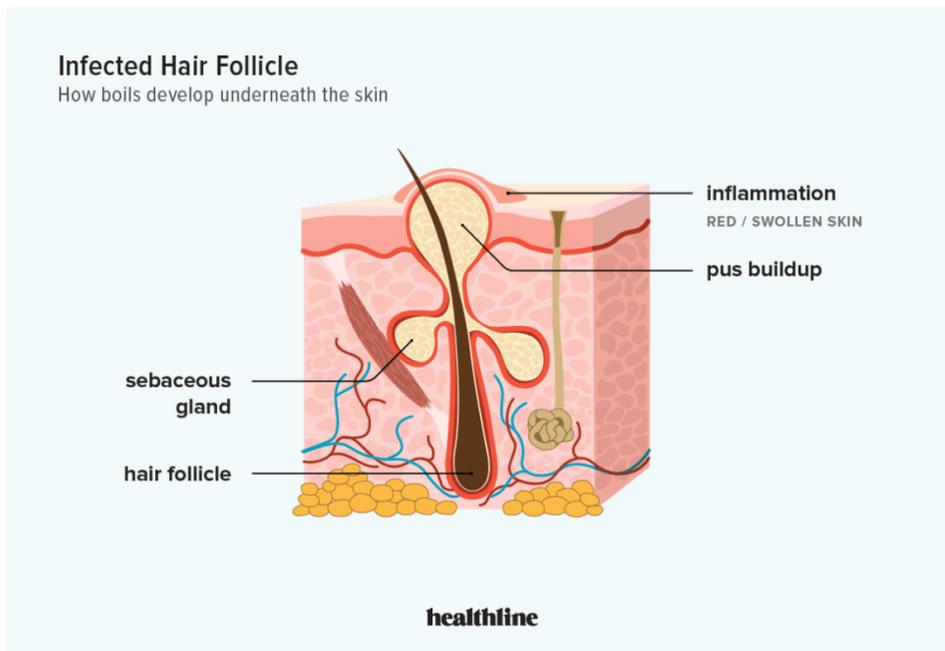
dal latino "**furunculus**", diminutivo di "**furnus**", che significa "forno" o "stufa". Questo termine probabilmente è stato scelto per la somiglianza del foruncolo con un piccolo brufolo "bollente" o "infiammato", richiamando l'immagine di una piccola stufa o fornello arroventato.



- ❖ Lesione cutanea infiammatoria purulenta caratterizzata da un'area di infezione localizzata, associata a un follicolo pilifero ostruito.
- ❖ Si presenta come un nodulo doloroso, rosso e gonfio sulla pelle, spesso con una punta bianca o gialla al centro, che rappresenta il pus.
- ❖ Può provocare dolore, prurito e sensibilità nella zona interessata.

Batteri responsabili:

- ❖ **Staphylococcus aureus**: principale batterio responsabile dei foruncoli. Questo batterio colonizza la pelle e può causare infezioni quando penetra nei follicoli piliferi o nelle ghiandole sebacee ostruite.
- ❖ **Altri batteri**: Oltre a **Staphylococcus aureus**, altri batteri possono occasionalmente causare foruncoli, come **Streptococcus pyogenes**.



Impetigine

- **Infezione batterica acuta, altamente contagiosa, che interessa la parte superficiale della cute: genera bolle sierose che scoppiano formando croste dorate.**
- ❖ **Eziologia:** *Staphylococcus aureus*, *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
 - ✓ **Linfadenite satellite:** infiammazione a carico dei linfonodi
 - ✓ **Malattia di Ritter:** la cute presenta pustole, bolle, eritema diffuso. Febbricola o febbre alta.
- ❖ **Strategie terapeutiche:** Antisettici, Antibiotici (penicillina, eritromicina, retapamulina)



Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

Infiammazione Emorragica

- ❖ **Caratterizzata dalla fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni nel tessuto infiammato.**
- ❖ Risultato di una combinazione di danni vascolari, aumento della permeabilità vascolare, attivazione del sistema di coagulazione e danno endoteliale, che portano alla fuoriuscita di sangue dai vasi nel tessuto circostante
- ❖ L'emorragia può manifestarsi come piccole macchie rosse (petecchie) o grandi chiazze violacee (ecchimosi).
- ❖ Questo tipo di infiammazione può essere causato da diversi fattori, tra cui infezioni batteriche o virali, traumi, reazioni allergiche o disturbi emorragici.

Esempi:

- ❖ **Meningite batterica:** infiammazione delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale, che può causare emorragie petecchiali sulla pelle.
- ❖ **Febbre emorragica virale (Ebola o Dengue):** malattie virali che possono causare infiammazione sistemica e emorragie in vari organi.
- ❖ **Emorragia gastrica:** un'infiammazione della mucosa dello stomaco che può causare sanguinamento gastrointestinale.
- ❖ **Traumi gravi:** incidenti o lesioni che possono danneggiare i vasi sanguigni e causare emorragie nei tessuti circostanti.

Classificazione dell'Infiammazione sulla base delle caratteristiche dell'essudato

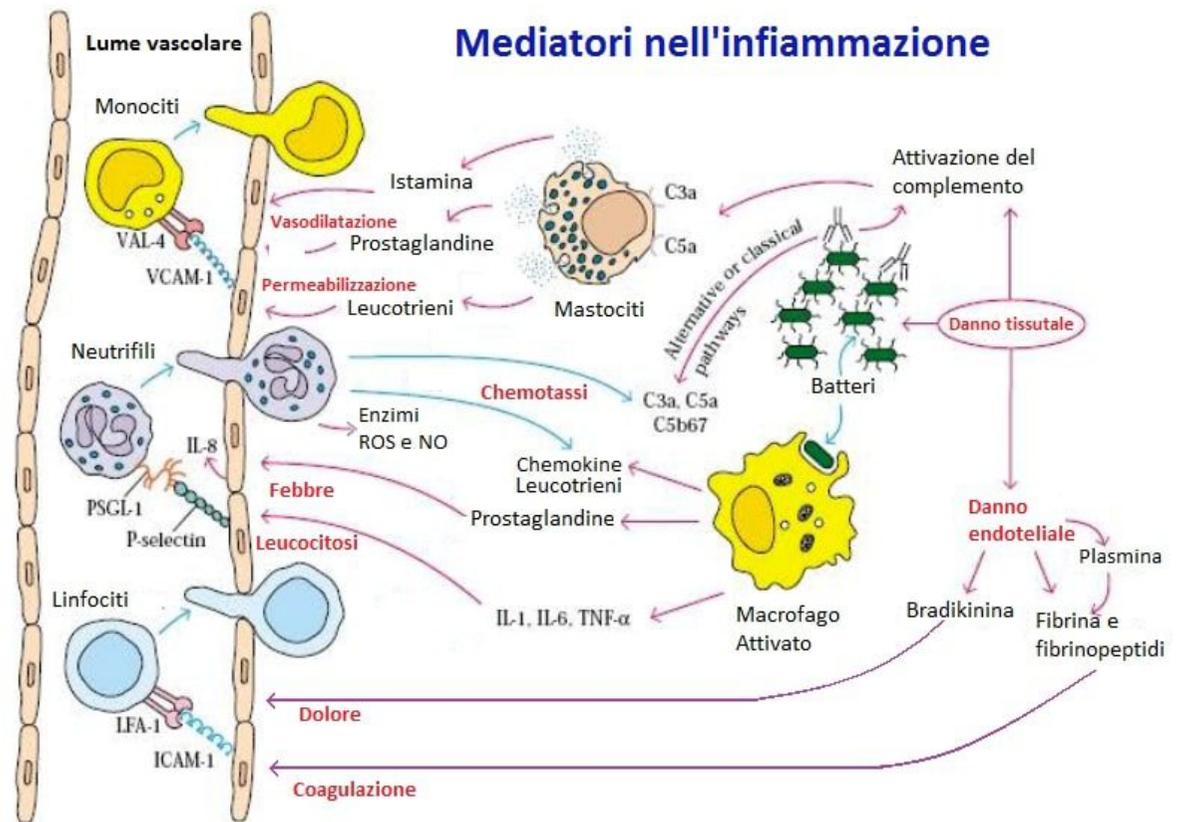
Infiammazione Necrotica/Necrotizzante

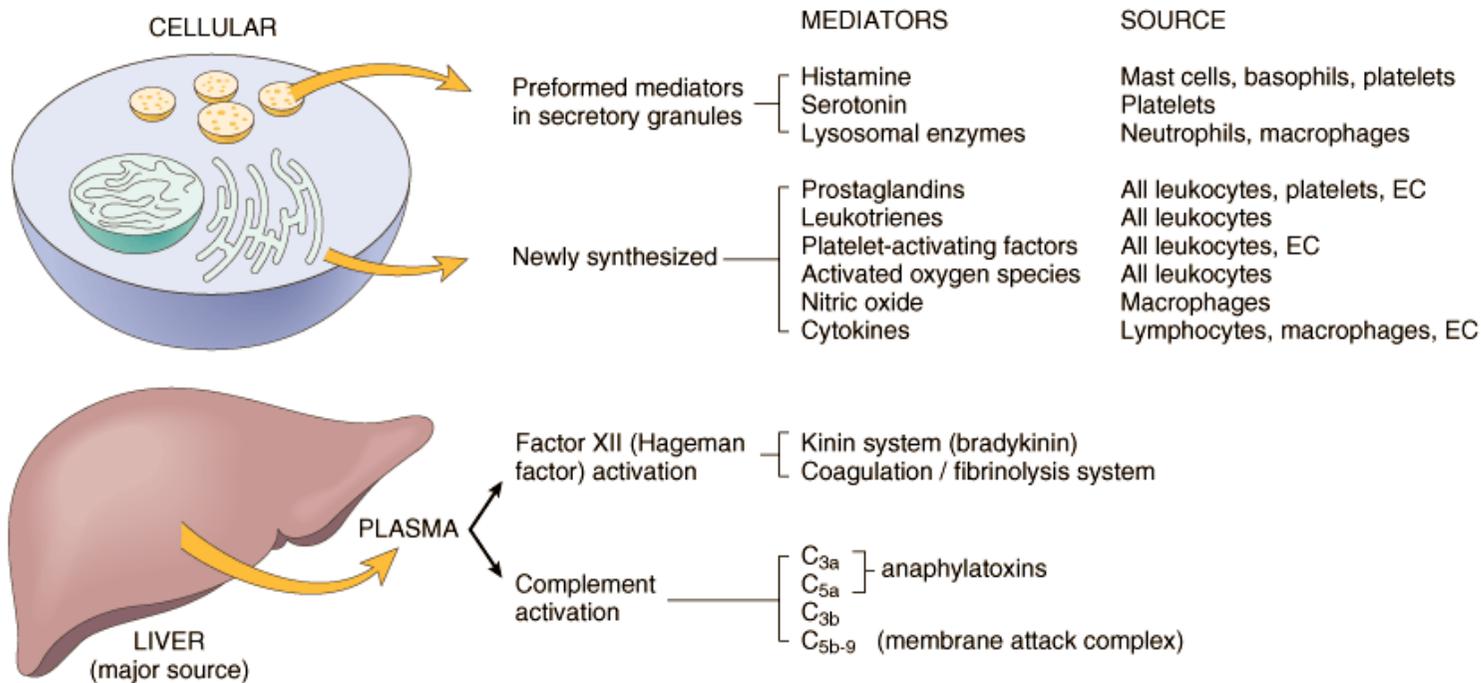
- ❖ Infiammazione caratterizzata dalla morte dei tessuti (necrosi) nel sito infiammato.
- ❖ Può essere causata da una varietà di fattori, tra cui infezioni batteriche, ischemia (mancanza di flusso sanguigno) o tossine microbiche.
- ❖ Può manifestarsi con sintomi gravi come dolore acuto, gonfiore, rossore e perdita di funzione nell'area interessata.
- ❖ L'infiammazione necrotizzante richiede spesso un trattamento urgente, inclusa la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro e la chirurgia per rimuovere il tessuto necrotico e prevenire la diffusione dell'infezione.

Esempi:

- ❖ **Fascite necrotizzante:** infiammazione grave dei tessuti sottocutanei che può portare alla morte del tessuto muscolare.
- ❖ **Necrosi dei tessuti molli:** a seguito di morsi di animali velenosi o punture di insetti.
- ❖ **Necrosi polmonare dovuta a polmonite necrotizzante:** grave complicanza dell'infezione polmonare che porta alla morte dei tessuti polmonari.
- ❖ **Carbonchio (anthrax):** malattia causata dal batterio *Bacillus anthracis*, può causare un tipo di infiammazione necrotizzante. Il carbonchio è noto per produrre tossine letali che danneggiano i tessuti e provocano necrosi nei siti di infezione.

MEDIATORI nell'INFIAMMAZIONE





Categorie di Mediatori Infiammatori

Cellulari:

Preformati

- Proteine granulari (Leucociti)
- Amine vasoattive (Mastociti & Piastrine)

Neoformati

- Prostaglandine (Leucociti, Piastrine, cellule Endoteliali)
- Leucotrieni (Leucociti)
- Platelet activating factor (PAF, Macrofagi)
- Citochine (Macrofagi, cellule Endoteliali)
- Ossido Nitrico (Macrofagi, cellule Endoteliali)

Plasmatici:

- Proteine del Complemento (C3a, C5a)
- Sistema delle Chinine
- Sistema della Coagulazione
- Sistema Fibrinolitico

MEDIATORI PREFORMATI

Istamina:

Caratteristiche:

- ❖ Ammina biogena prodotta da mastociti e basofili.
- ❖ Rilasciata in risposta a stimoli allergici o infettivi.
- ❖ Coinvolta nella regolazione della risposta immunitaria e nella vasodilatazione.

Effetti:

- ❖ **Vasodilatazione:** aumenta il flusso sanguigno e la permeabilità vascolare.
- ❖ **Contrazione dei muscoli lisci:** provoca spasmi bronchiali e crampi intestinali.
- ❖ **Prurito:** stimola le terminazioni nervose, causando prurito cutaneo.
- ❖ **Edema:** favorisce l'accumulo di liquido nei tessuti.

Serotonina:

Caratteristiche:

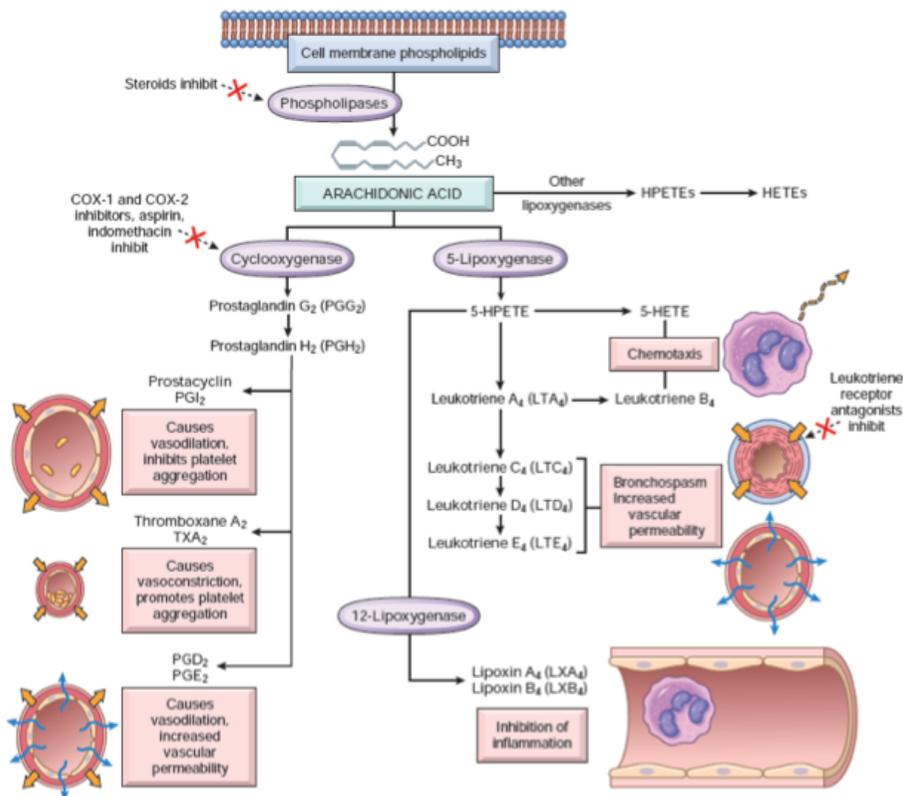
- ❖ Neurotrasmettitore e ormone prodotto principalmente dalle piastrine.
- ❖ Rilasciata durante la coagulazione del sangue e in risposta a stimoli infiammatori.
- ❖ Regola l'umore, il sonno e la contrazione dei muscoli lisci.

Effetti:

- ❖ **Vasocostrizione:** riduce il flusso sanguigno e può contribuire alla formazione di coaguli.
- ❖ **Aumento della permeabilità vascolare:** favorisce l'accumulo di liquido nei tessuti.
- ❖ **Modulazione del dolore:** può influenzare la sensibilità ai segnali dolorosi.

Mediatori neoformati: Metaboliti dell'acido Arachidonico

Sintetizzati a partire dai fosfolipidi della membrana cellulare attraverso l'attivazione di Fosfolipasi



Prostaglandine

Caratteristiche:

❖ Prodotte in molte cellule del corpo.

Effetti:

- ❖ **Vasodilatazione:** aumentano flusso sanguigno e permeabilità vascolare.
- ❖ **Inflammazione:** aumentano la produzione di mediatori infiammatori e la sensibilità ai segnali dolorosi.
- ❖ **Contrazione uterina:** regolano il tono uterino durante il parto e il ciclo mestruale.

Leucotrieni

Caratteristiche:

❖ Prodotti principalmente dai leucociti.

Effetti:

- ❖ **Chemiotassi:** attraggono leucociti nei siti infiammati.
- ❖ **Vaso-permeabilità:** aumentano la permeabilità vascolare.
- ❖ **Contrazione dei muscoli lisci:** possono causare broncocostrizione.

Trombossani

Caratteristiche:

❖ Prodotti dalle piastrine.

❖ Coinvolti nella coagulazione del sangue e nella risposta infiammatoria.

Effetti:

- ❖ **Vasocostrizione:** riducono il flusso sanguigno e promuovono la formazione di coaguli.
- ❖ **Inflammazione:** contribuiscono alla risposta infiammatoria e alla sensibilità ai segnali dolorosi.
- ❖ **Aggregazione piastrinica:** favoriscono la formazione di coaguli.

MEDIATORI INFIAMMATORI: Sistema plasmatici

Sistema del complemento

Caratteristiche:

- ❖ Serie di proteine plasmatiche che interagiscono per promuovere l'infiammazione, l'opsonizzazione e la lisi delle cellule patologiche.
- ❖ Attivato attraverso tre vie: classica, alternativa e lectinica.

Effetti:

- ❖ **Opsonizzazione:** marcatura delle cellule patogene per la fagocitosi.
- ❖ **Infiammazione:** attrazione dei leucociti e rilascio di mediatori infiammatori.
- ❖ **Lisi cellulare:** distruzione diretta di cellule patogene attraverso la formazione di complessi di attacco alla membrana.

Sistema delle chinine

Caratteristiche:

- ❖ Coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna e dell'infiammazione.
- ❖ Include proteine plasmatiche come il fattore XII, la precallicreina e la callicreina.

Effetti:

- ❖ **Produzione di bradichinina:** provoca vasodilatazione e aumenta la permeabilità vascolare.
- ❖ **Attivazione del sistema del complemento:** amplifica la risposta infiammatoria.

MEDIATORI INFIAMMATORI: Sistema plasmatici

Sistema di coagulazione

Caratteristiche:

- ❖ Serie di reazioni enzimatiche che convertono il fibrinogeno in fibrina per formare coaguli.
- ❖ Coinvolto nella riparazione delle lesioni vascolari e nella difesa contro le infezioni.

Effetti:

- ❖ **Formazione di coaguli:** impedisce la perdita eccessiva di sangue.
- ❖ **Attivazione dell'infiammazione:** può attivare la risposta infiammatoria.

Sistema della fibrinolisi:

Caratteristiche:

- ❖ Processo che dissolve i coaguli di fibrina attraverso l'attivazione del plasminogeno in plasmina.
- ❖ Regolato da vari attivatori e inibitori.

Effetti:

- ❖ **Risoluzione dei coaguli:** previene la formazione di trombi e promuove la riparazione dei tessuti.
- ❖ **Modulazione dell'infiammazione:** la plasmina può attivare i mediatori infiammatori e influenzare la risposta immunitaria.

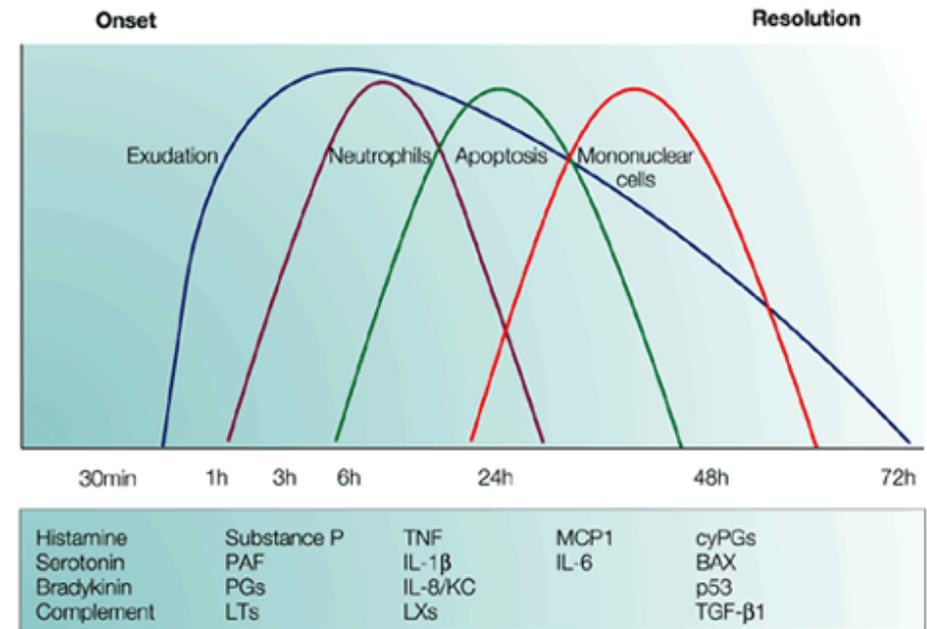
Fasi dell'infiammazione

Inizio:

- ❖ Amine vasoattive e mediatori lipidici promuovono l'essudato e l'edema.
- ❖ Caratterizzato dalla vasodilatazione e dall'aumento della permeabilità vascolare.
- ❖ Favorisce l'afflusso di cellule e proteine nel tessuto infiammato.

Amplificazione:

- ❖ Secrezione di citochine e chemochine attiva l'endotelio e stimola la migrazione dei leucociti.
- ❖ Coinvolge la produzione e il rilascio di mediatori infiammatori da parte delle cellule immunitarie.
- ❖ Provoca un aumento della risposta infiammatoria locale e una maggiore chemiotassi dei leucociti verso il sito infiammatorio.



Terminazione:

- ❖ Mediatori anti-infiammatori attenuano la migrazione cellulare e promuovono la scomparsa dei leucociti dal sito infiammatorio tramite apoptosi.
- ❖ Coinvolge la produzione di mediatori anti-infiammatori come lipossine e resolvine.
- ❖ Contribuisce al ripristino dell'omeostasi tissutale e alla risoluzione dell'infiammazione.

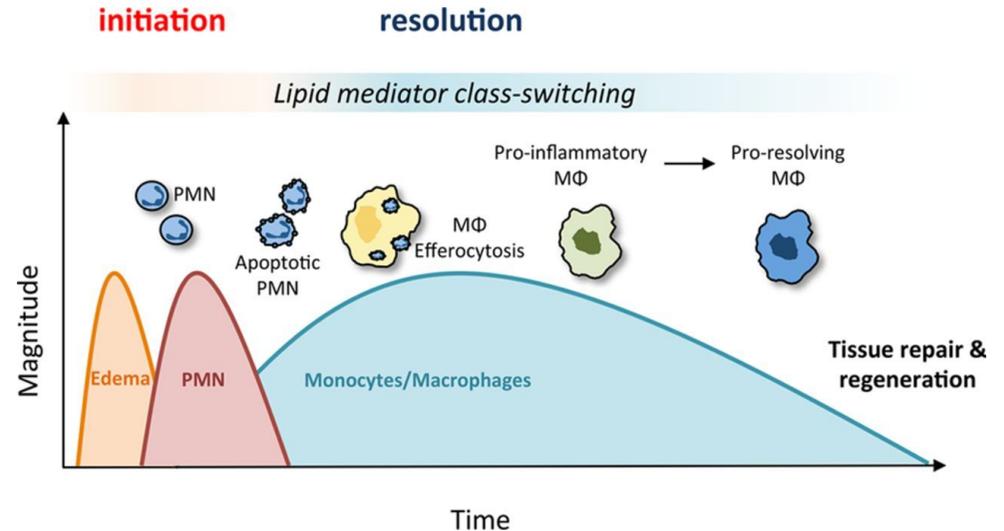
Evoluzione dell'infiammazione

Inizio:

- ❖ Edema tissutale causato dall'aumento del flusso sanguigno e dalla permeabilità microvascolare.
- ❖ Rilascio di mediatori lipidici proinfiammatori come leucotrieni cisteinilici e prostaglandine.
- ❖ Infiltrazione dei neutrofili in risposta ai mediatori lipidici, come il leucotriene B4 (LTB4).
- ❖ Fagocitosi e degradazione degli agenti patogeni da parte dei neutrofili.

Terminazione - Fase intermedia:

- ❖ Neutrofili vanno in apoptosi, rilasciando mediatori proinfiammatori che segnalano la clearance delle cellule apoptotiche attraverso l'efferocitosi.
- ❖ Formazione di mediatori lipidici pro-resolving, come le resolvine.
- ❖ Stimolazione dell'efferocitosi da parte dei macrofagi, processo anti-infiammatorio che rimuove le cellule apoptotiche.



Terminazione - Risoluzione:

- ❖ Cambio temporale dei mediatori lipidici verso un profilo pro-risoluzione.
- ❖ Arresto del reclutamento di nuovi neutrofili.
- ❖ Stimolazione di un fenotipo macrofagico pro-risoluzione che favorisce la riparazione dei tessuti.
- ❖ Drenaggio dell'essudato e rimozione della fibrina.
- ❖ Morte dei neutrofili o fagocitosi da parte dei macrofagi.

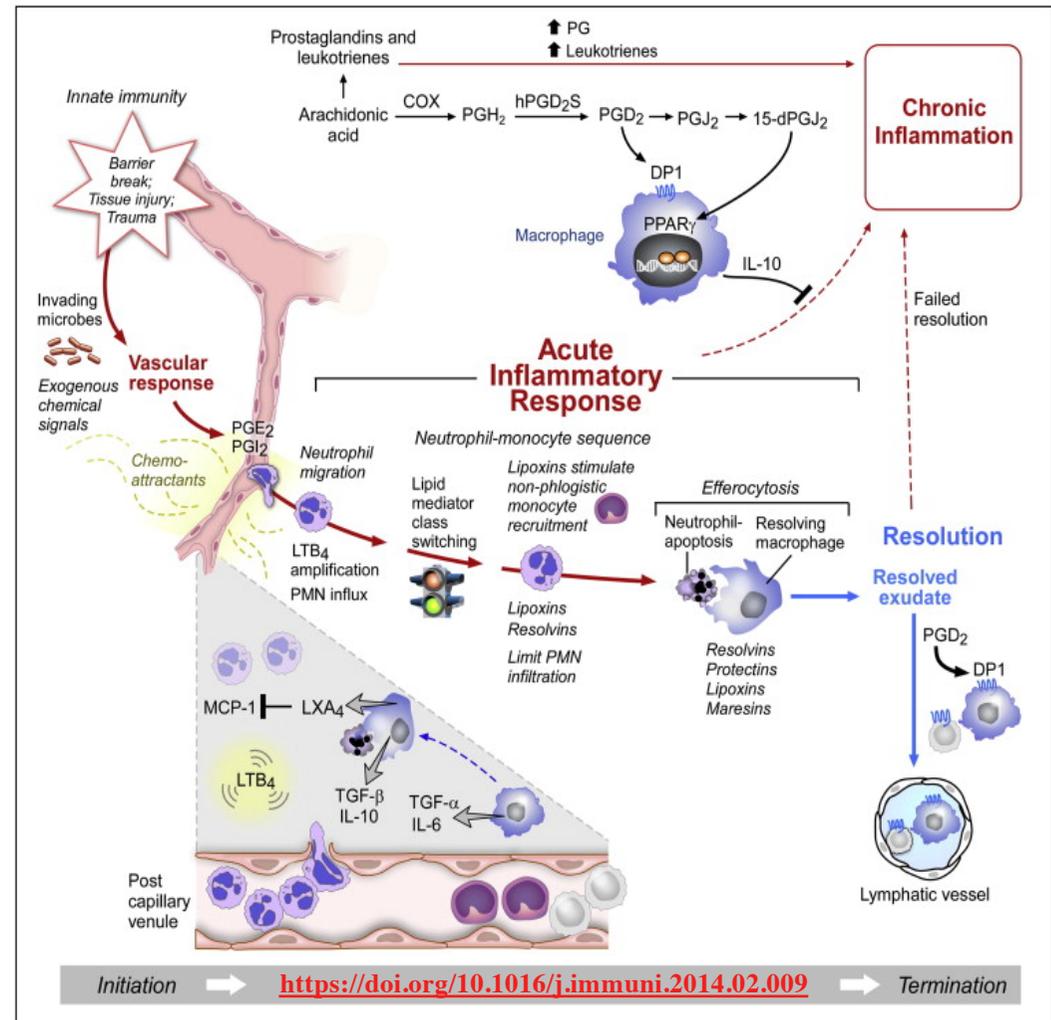
Evoluzione dell'Infiammazione acuta

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 (cicattrizzazione).

Persistenza delle cause:

- ❖ Il persistere delle cause scatenanti porta alla **cronicizzazione dell'infiammazione**.
- ❖ Le cause possono includere infezioni persistenti, fattori ambientali, processi autoimmuni o lesioni croniche.



Schema esemplificativo dell'infiammazione acuta

