

## INFIAMMAZIONE ACUTA E CRONICA

L'infiammazione o flogosi si intendono l'insieme di modificazioni che si verificano a un determinato distretto colpito da un danno. Può essere provocato da agenti fisici, chimici e biologici.

L'infiammazione è una risposta locale e protettiva in quanto elimina la causa che ha dato via al danno e le rispettive conseguenze. La risposta al danno è data dalle cellule sane ed è strettamente collegata al processo di guarigione che può essere per riparazione o rigenerazione (ma anche entrambi).

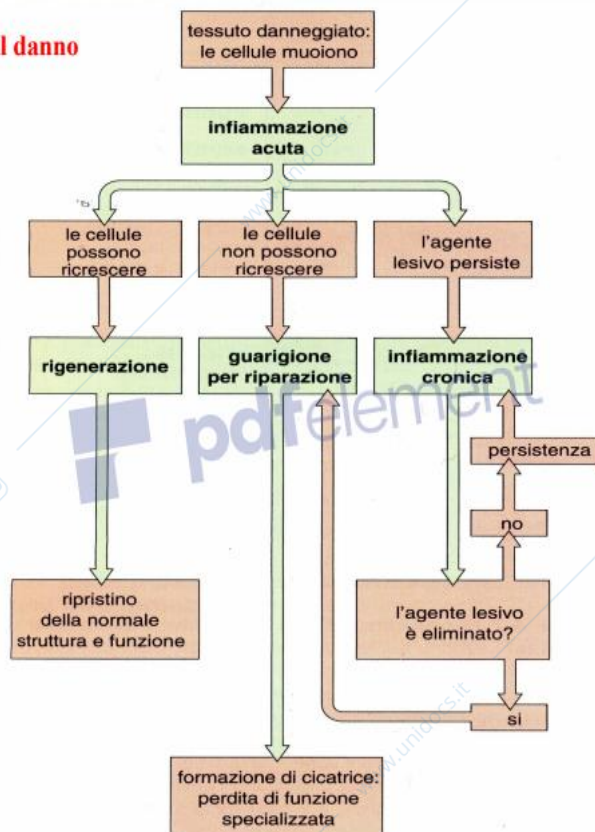
Dopo la risposta al danno si arriva alla guarigione, il tessuto danneggiato viene eliminato e sostituito.

Nella guarigione per rigenerazione, il tessuto danneggiato viene sostituito completamente da nuove cellule e quindi vi è un ripristino sia dal punto di vista morfologico che funzionale della zona lesa.

La guarigione per riparazione comporta sempre una perdita della funzionalità di quel distretto in quanto non è possibile la semplice sostituzione del tessuto danneggiato con altre cellule. Ci deve essere un processo di riparazione attraverso la deposizione di tessuto collagene (fibre collagene) con la cicatrizzazione.

In alcuni casi possono alternarsi entrambi i processi.

### Risposte tessutali al danno



### L'infiammazione e la riparazione possono essere anche dei fenomeni dannosi :

- La risposta infiammatoria è alla base di tutte le reazioni di ipersensibilità (es. punture di insetti, farmaci, tossine); ma anche in alcune malattie croniche (es. artrite reumatoide)
- Alcuni eventi di guarigione per riparazione possono risultare dannosi perché c'è un'eccessiva formazione di cicatrici deturpanti, eccessiva deposizione di tessuto collagene, queste cicatrici si chiamano cheloidi; si può avere un'eccessiva formazione di tessuto fibroso, delle bande, che possono causare delle alterazioni funzionali (es. ostruzioni intestinali, limitazioni mobilità delle articolazioni)

La risposta infiammatoria ha luogo nel tessuto connettivo vascolarizzato e coinvolge un elevato numero di cellule e di componenti del tessuto connettivo. Le cellule coinvolte sono le cellule ematiche (granulociti neutrofili, eosinofili, basofili; piastrine; monociti; linfociti), le cellule presenti nel tessuto connettivo (mastociti, macrofagi residenti e fibroblasti), ma anche un ruolo fondamentale i componenti della matrice extracellulare (le fibre di collagene, proteoglicani).

I sintomi più importanti della flogosi sono:

- Calor: calore. Aumento della temperatura locale dove c'è la risposta infiammatoria. Conseguenza diretta dall'incremento del flusso ematico nel microcircolo;

- Tumor: gonfiore. Conseguente all'aumento della permeabilità dell'endotelio venulare e capillare, si ha fuoriuscita di componenti ematici, proteine plasmatiche e di cellule (formano l'essudato o edema infiammatorio)
- Rubor: arrossamento. Dovuto alla persistente dilatazione dei vasi presenti nell'area infiammata
- Dolor: indolenzimento. Parametro che varia a seconda del soggetto.

Vengono distinte due forme di flogosi o infiammazione:

1. **Infiammazione acuta:** detta anche angioflogosi in seguito alla prevalenza dei fenomeni vascolo-ematici con formazione di essudato e migrazione dei leucociti (soprattutto neutrofili). È detta anche essudativa. Ha un inizio molto brusco e può avere una risoluzione rapida (max un paio di settimane)
2. **Infiammazione cronica:** processo che persiste per tempi molto più lunghi (anche per anni). Detta anche istoflogosi in seguito alla prevalenza di fenomeni tissutali con una migrazione nei tessuti di monociti/macrofagi, linfociti, plasmacellule, eosinofili, mastociti. Non si ha la formazione di essudato. Visto che è associata a fenomeni tissutali è detta anche produttiva o interstiziale. Può avere origine come cronica fin dall'inizio oppure è l'infiammazione acuta che non è andata in guarigione ed evolve in cronica.

### INFIAMMAZIONE ACUTA O ANGIOFLOGOSI

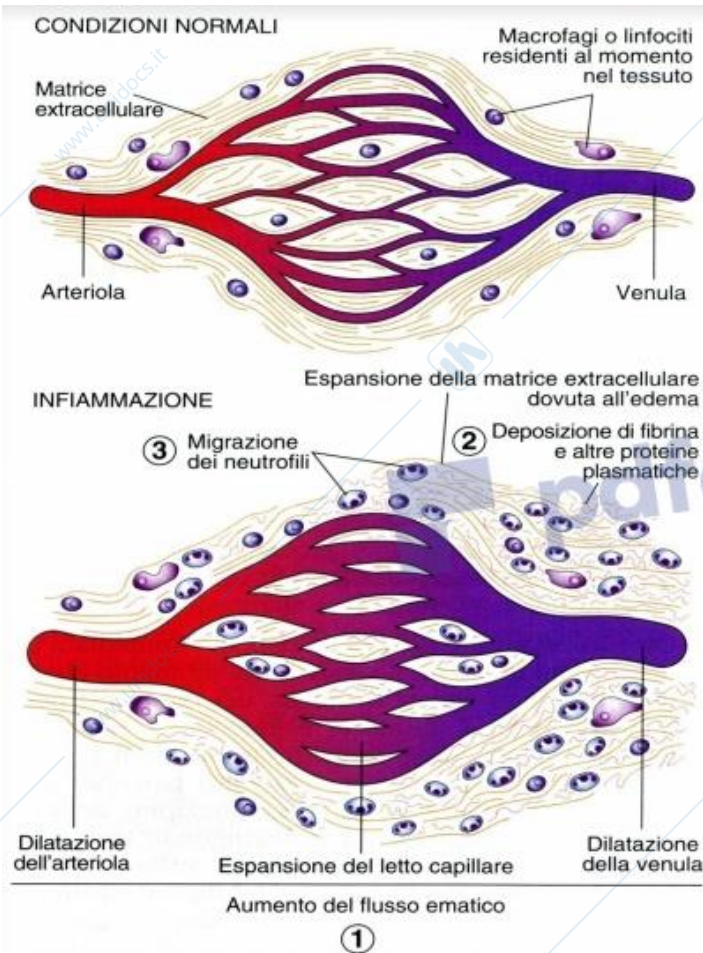
È una risposta immediata ad uno stimolo lesivo o flogogeno (es. trauma, ustione, infezione virale). La risposta avviene a livello del microcircolo, è caratterizzata da una serie di eventi che porta alla modificazione del microcircolo → fasi del processo infiammatorio acuto:

- Modificazioni vascolari : modificazioni del flusso ematico e del calibro dei vasi; aumento della permeabilità vascolare (fuoriuscita di liquidi e proteine dai vasi)
- Eventi cellulari: migrazione dei leucociti , per diapedesi, dai vasi verso il distretto dove è avvenuto il danno con conseguente fagocitosi

### Modificazioni del microcircolo ed eventi cellulari che avvengono durante una risposta infiammatoria

- 1) Subito dopo il danno si ha vasocostrizione transitoria e incostante di brevissima durata delle arteriole (10-20 sec)
- 2) Vasodilatazione è provocata dal rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce che sono presenti sulla parete delle arteriole terminali. La durata dipende dallo stimolo
- 3) Iperemia attiva: dipende dalla dilatazione della parete delle arteriole (maggior flusso di sangue che determinano i sintomi di calor e rubor) e cedimento degli sfinteri precapillari
- 4) Iperemia passiva: caratterizzata dal rallentamento della velocità del sangue nel microcircolo. Durante questa fase aumenta la viscosità del sangue dovuto in parte all'aggregazione dei globuli rossi e in parte alla fuoriuscita della parte liquida e di proteine dovuta all'aumento della permeabilità (questa condizione è chiamata stasi). Le cellule ematiche riescono ad avvicinarsi all'endotelio che ha aumentato la propria permeabilità e riescono a aderire alla parete, poi successivamente migrare nella zona lesa
- 5) Migrazione dei leucociti: per diapedesi. La loro migrazione avviene grazie al rilascio di citochine (chemochine) che per chemiotassi richiamano i leucociti dal circolo verso l'area interessata.
- 6) Oltre alla migrazione, l'aumentata permeabilità permette anche la fuoriuscita della parte liquida del sangue e di proteine plasmatiche andandosi così a formare l'essudato o edema infiammatorio.
- 7) I leucociti vanno quindi infine a fagocitare i detriti cellulari e i microrganismi nella sede dell'infiammazione

Infine, segue la guarigione che può avvenire per risoluzione, rigenerazione o entrambe. Questa guarigione dipende dalla tipologia del tessuto danneggiato e dalla vastità del danno.



**Principali manifestazioni locali dell'infiammazione acuta raffrontate alle normali condizioni del microcircolo:**

- 1) dilatazione dei vasi con conseguente eritema e calore
- 2) fuoriuscita dai vasi di liquidi e proteine plasmatiche (edema)
- 3) Migrazione dei leucociti e accumulo nella sede del danno

Robbins  
Le basi patologiche delle malattie. Piccin 2000

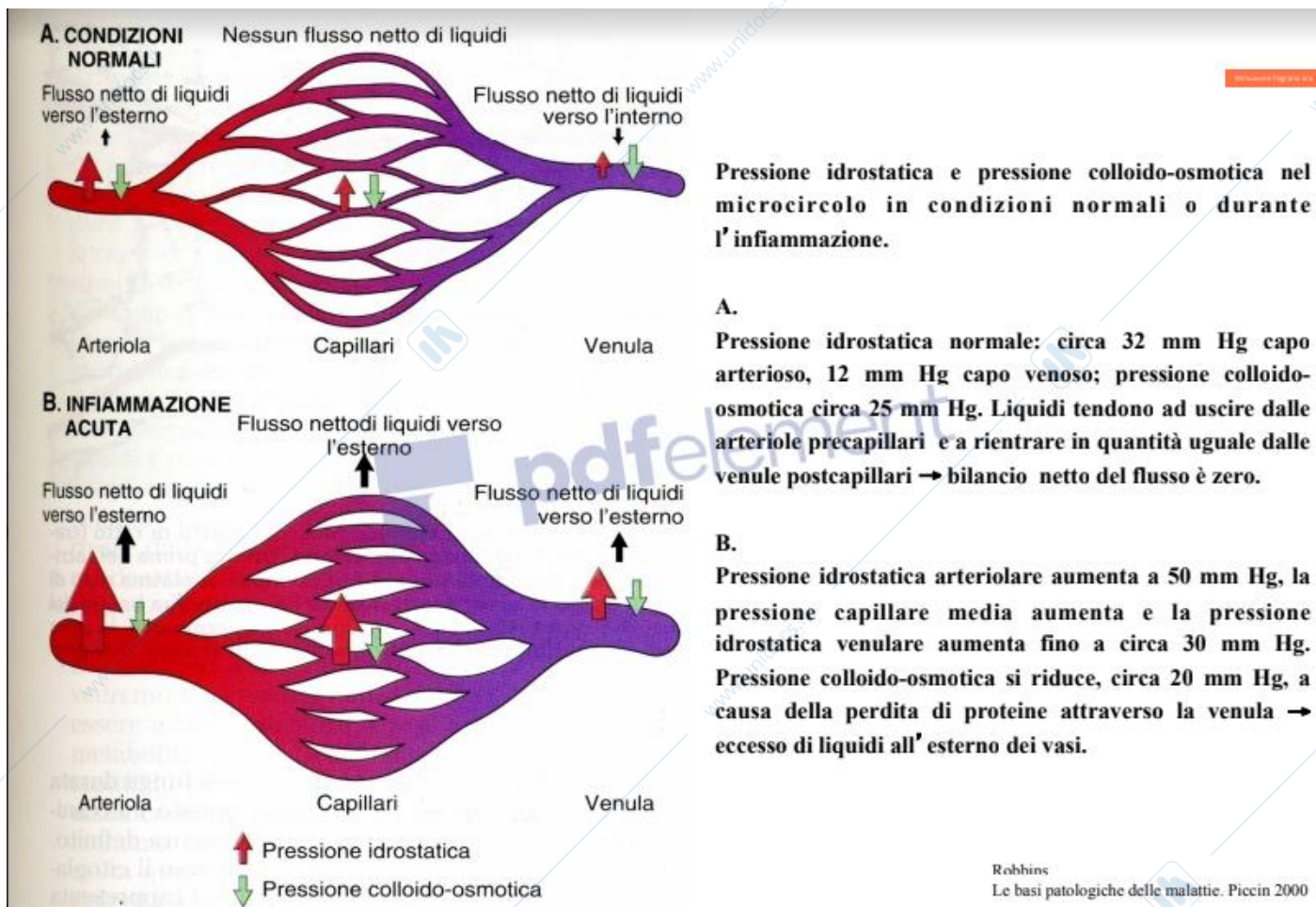
**Meccanismi possibili coinvolti nell'aumento della permeabilità dell'endotelio**

- A. Per contrazione delle cellule endoteliali con apertura degli spazi giunzionali. Avviene a livello delle venule e l'aumento della permeabilità è dovuto al rilascio di mediatori chimici (istamina, leucotrieni e bradichinina). Meccanismo più comune.
- B. Riorganizzazione del citoscheletro dovuta ad una retrazione endoteliale. Avviene a livello di venule e capillari; questo evento è possibile grazie al rilascio di mediatori chimici dell'infiammazione (citochine), ma anche in condizioni di ipossia
- C. Danno endoteliale diretto, endotelio viene danneggiato da parte di tossine, agenti chimici forti, ustioni, risposte di lunga durata. Avviene a livello delle arteriole, capillari e venule.
- D. Lesione endoteliale mediata dai leucociti, c'è un attacco da parte dei leucociti nei confronti dell'endotelio distruggendolo. Avviene a livello delle venule e capillari.
- E. Aumentata transitosi, è un evento più raro. Attraverso canali di vescicole e vacuoli che si formano nel citoplasma endoteliale per effetti di istamina e altri mediatori chimici. Avviene a livello delle venule e l'aumento della permeabilità è dovuto al rilascio di mediatori chimici.

**FORMAZIONE ESSUDATO O EDEMA INFIAMMATORIO**

Per la formazione dell'essudato: si ha un aumento della permeabilità capillare; la pressione idrostatica (componente acquosa del sangue) aumenta a causa della vasodilatazione e all'iperemia; riduzione della pressione colloidale che diminuisce in quanto vi è la fuoriuscita delle proteine plasmatiche; si ha un ridotto drenaggio linfatico.

Edema infiammatorio si forma in seguito alla fuoriuscita dal circolo della parte liquida e delle proteine plasmatiche che si accumulano nei tessuti interstiziali. Oltre alla parte liquida, nell'essudato sono presenti anche le cellule ematiche, leucociti, che grazie all'aumento della permeabilità sono migrati dal circolo verso il tessuto danneggiato.



## ESSUDATO

Ha un pH acido, per la presenza di acido lattico. Formato da una parte liquida (del plasma), contenete diverse proteine plasmatiche che riescono entrambe a uscire grazie all'aumento della permeabilità. Le proteine plasmatiche presenti nell'essudato corrispondono a 3-4 %.

C'è una parte cellulare (leucociti, soprattutto neutrofili) che vaia in composizione a seconda dell'essudato. Si possono avere vari tipi di essudato ma dipende dalla causa lesiva, si può avere: sieroso, siero-fibrinoso, fibrinoso catarrale o mucoso, mucopurulento, purulento, emorragico, necrotico-emorragico, allergico

L'essudato di tipo purulento (il pus) si può raccogliere in una cavità e formare il classico ascesso. Poiché il pH è molto acido questo essudato potrebbe degradare la matrice e formare un tragitto in modo tale da svuotarsi verso l'esterno → fistola

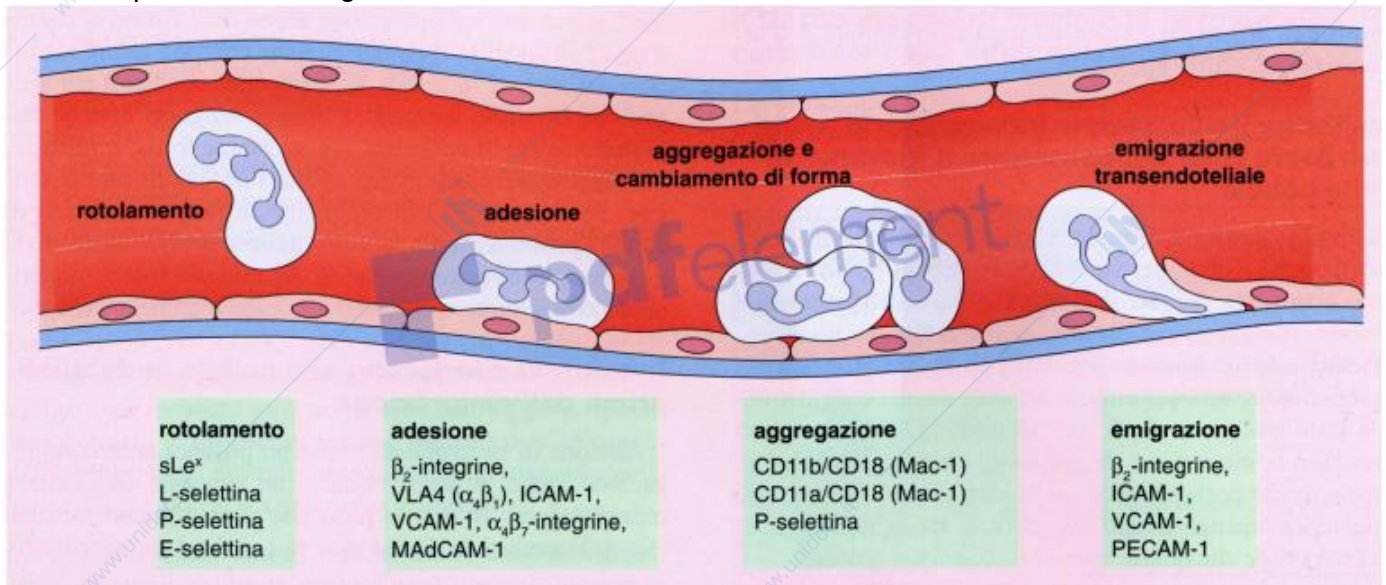
Tipo di flogosi	Tipo e costituzione dell'essudato	Principali agenti eziologici	Principali meccanismi patogenetici
Sierosa	Sieroso. Scarsi sia il contenuto in fibrina che in cellule.	Ustioni lievi. Tubercolosi.	Modesta alterazione della permeabilità capillare.
Purulenta.	Purulento. Ricco in proteine, in piociti, in microrganismi ed in detritti cellulari.	Numerosi microrganismi, in particolare cocchi piogeni (streptococco e stafilococco).	Accentuata diapedesi dei granulociti neutrofili che nel focolaio flogistico vanno incontro a morte.
Emorragica	Emorragico. Elevato contenuto proteico e cellulare con presenza di molte emazie.	Rappresenta l'aggravamento di altri tipi di flogosi. In particolare è indotta da batteri, virus, rickettsie.	Rottura della parete capillare.

## Eventi cellulari

- Fuoriuscita dei leucociti (neutrofili, monociti, linfociti, eosinofili e basofili) dai vasi. Migrano poi alla sede del danno mediante le seguenti fasi:
  - Migrazione, rotolamento e adesione alla parete del vaso
  - Grazie all'aumento della permeabilità riescono a passare attraverso l'endotelio (diapedesi)
  - Migrano nei tessuti interstiziali verso uno stimolo chemiotattico (dato dalle chemochine)

Dopo la migrazione si localizzano nella zona lesa perché lo scopo principale di queste cellule è quella di eliminare i detriti cellulari per poi passare alla fase della guarigione.

Stadi che precedono l'emigrazione dei neutrofili



- Fagocitosi: processo che permette di eliminare i detriti cellulari. La fagocitosi comprende tre fasi:
  - Riconoscimento e adesione al materiale corpuscolato che il leucocita deve fagocitare → i fagociti vengono richiamati nel focolaio infiammatorio delle chemochine e da altri fattori chemiotattici;
  - Ingestione con formazione di un vacuolo di fagocitosi → essi vengono a contatto con il materiale da eliminare e lo inglobano (endocitosi o pinocitosi, se si tratta di ingestione di liquidi), tramite l'emissione di pseudopodi, e formano una vescicola detta fagosoma;
  - Uccisione o degradazione del materiale ingerito → il fagosoma si fonde con un lisosoma formando una vescicola più grande detta fagolisosoma nel cui interno si versano gli enzimi lisosomiali che digeriscono il materiale fagocitato.

Le cellule dotate di fagocitosi si suddividono in due categorie:

- a. Fagociti professionali (neutrofili, eosinofili e monociti/macrofagi) hanno come ruolo principale di fagocitare;
- b. Fagociti facoltativi (fibroblasti, mastociti, endotelici ed altre cellule) hanno una funzione marginale e vengono chiamati solo in caso di necessità

Si possono avere altri due tipi di fagocitosi:

- Esocitosi: con riversamento del materiale digerito all'esterno e quindi si parla di rigurgito durante il pasto, avviene quando è richiesta una fagocitosi rapida. I lisosomi si avvicinano alla membrana cellulare e parte del materiale viene riversato all'esterno.
- Fagocitosi frustrata: quando il materiale da digerire ha una dimensione troppo elevata e non può essere inglobata dal fagocita e quindi la digestione avviene totalmente all'esterno.

### Mediatori chimici della flogosi

Si possono distinguere dei mediatori di origine:

- Cellulare: possono essere preformati, quindi già presenti all'interno degli organuli cellulari e vengono rilasciati in seguito a stimoli infiammatori; di nuova sintesi, vengono sintetizzati e secreti solo in seguito ad uno stimolo infiammatorio.

Le cellule responsabili del rilascio dei mediatori chimici sono: piastrine, neutrofili, monociti/macrofagi, mastociti, ma anche cellule muscolari lisce, endoteliali e fibroblasti.

- Plasmatica o di fase fluida: sono sostanze presenti inattivi nel sangue, per agire prima devono venire attivati.

Mediatori chimici cellulari preformati

- a. **Istamina** (amina vasoattiva): presente in quasi tutti i tessuti dell'uomo; presente a livello degli organuli nei mastociti tissutali, nei granulociti basofili e nelle piastrine circolanti.

L'istamina ha un ruolo importantissimo in quanto è responsabile della vasodilatazione iniziale delle arteriole; aumenta la permeabilità vascolare delle cellule; causa vasocostrizioni nelle grandi arterie (agisce sulla muscolatura liscia).

Quando viene rilasciata può causare sia degli effetti locali che degli effetti sistemici:

- **Locale** → responsabile a livello cutaneo del prurito e dell'edema; broncocostrizione per contrazione delle cellule muscolari bronchiali a livello broncopolmonare.

Può avere effetti opposti, a livello del circolo → vasodilatazione, favorendo l'arrossamento ed essudato; a livello bronchiale → broncocostrizione, evento che può insorgere nel momento di asma bronchiale, con un impedimento del passaggio di aria a livello dei bronchi e bronchioli

- **Generalizzato** → determina una vasodilatazione sistemica che è alla base di eventi drammatici e mortali, come shock anafilattico e settico.

Cosa accade al mastocita? In seguito ad uno stimolo infiammatorio avviene una vera e propria degranulazione con rilascio di istamina.

Istamina a livello locale determina vasodilatazione, è in grado di interagire con i propri recettori sulla superficie degli endotelociti, dopo aver interagito determina una contrazione dell'endotelocita con apertura delle giunzioni intercellulari con conseguente fuoriuscita del componente plasmatico e formazione dell'edema infiammatorio.

**Serotonina** (amina vasoattiva): contribuisce ma ha un ruolo inferiore rispetto all'istamina. Nell'uomo è localizzata nel sistema nervoso centrale, nelle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale.

Il suo rilascio è stimolato dall'aggregazione delle piastrine.

- b. **Enzimi lisosomiali**: sono presenti in forma inattiva nei granuli (lisosomi); hanno un ruolo fondamentale durante la fagocitosi perché digeriscono il materiale da eliminare. Presenti in grandi quantità a livello dei neutrofili e monociti/macrofagi.

Neutrofili si distinguono in:

- Lisosomi primari o granuli azzurrofilari (es. collagenasi aspecifiche, fattori battericidi come lisozima e defensine, fosfolipasi A2)
- Lisosomi secondari o granuli specifici (es. collagenasi, lisozima e lattoferrina attivatore del plasminogeno, istaminasi)
- Lisosomi terziari (es. catepsine e gelatinasi)

Monociti/macrofagi contengono idrolasi acide, collagenasi, elastasi, fosfolipidi e l'attivatore del plasminogeno.

Il contenuto dei granuli viene riversato nei vacuoli di fagocitosi che avvolgono il materiale inglobato o dopo la morte della cellula.

...di nuova sintesi

- c. **Metaboliti dell'acido arachidonico**: l'acido arachidonico è il componente dei fosfolipidi della membrana di tutte le cellule dei mammiferi. Viene liberato dai fosfolipidi in seguito all'intervento di alcuni enzimi (fosfolipasi) e viene metabolizzato ad opera di due sistemi enzimatici:

- **ciclossigenasi** dalle quali si ottengono le prostaglandine, trombossano e prostaciline → a seconda del metabolita possono o intervenire nella vasodilatazione e inibire l'aggregazione piastrinica (prostaciline); causa vasocostrizione e promuove l'aggregazione piastrinica (trombossano); vasodilatazione e potenziamento dell'edema (prostaglandine)

- **lipoossigenasi** da cui si ottiene una serie di leucotrieni → hanno un ruolo nelle fasi dell'infiammazione acuta, contribuiscono alla vasocostrizione, al vaso spasmo e all'aumento della permeabilità.

- d. **Citochine**: sono tantissime; coinvolte in tutte le fasi del processo infiammatorio; vengono liberate in maniera esplosiva in seguito a stimolo infiammatorio e sono prodotte da molti tipi cellulari (linfociti e macrofagi attivati, ma anche da endotelociti, cellule epiteliali e cellule del tessuto connettivo). Agiscono solitamente a livello locale. Le citochine a natura proteica si possono suddividere in due categorie:

- I. Citochine di tipo I o chemochine: agiscono in vario modo, favoriscono la migrazione dei leucociti oltre a promuovere l'ipersensibilità di tipo ritardato.

Hanno attività chemiotattica e richiamano nel focolaio flogistico le cellule NK, linfociti T e macrofagi  
→ formazione di un infiltrato linfomonocitario.

Agiscono su cellule stromali (fibroblasti, cellule muscolari lisce)

- II. Citochine di tipo II: tutte le interleuchine, sono citochine prevalentemente coinvolte nella risposta immunitaria (da anticorpi compresa quella IgE-mediata)  
Sono attivate sui granulociti e linfociti B; promuovono la risposta immune di tipo umorale; produzione di fattori di crescita e di differenziazione dei mastociti e dei granulociti eosinofili.
- d. **Fattore attivante le piastrine (PAF):** favorisce l'aggregazione piastrinica fondamentale durante il processo della coagulazione. Soprattutto in caso di emorragia, l'attivazione delle piastrine serve per l'emostasi con la formazione del tappo piastrinico.
- e. **Metaboliti dell'ossigeno:** sono vari radicali liberi che si formano a partire dall'ossigeno. Sono responsabili di un danno diretto all'endotelio con conseguente permeabilità vascolare; lesione ad altre cellule ( cellule neoplastiche, parenchimali e eritrociti)
- f. **Ossidi di azoto:** molecola gassosa che è prodotta dalle diverse cellule dell'infiammazione (neutrofili, monociti/macrofagi, endotelociti). Tra i principali effetti, essendo un gas, agisce attorno al sito dove viene liberato e favorisce la vasodilatazione della muscolatura liscia e della parete delle venule.

#### Mediatori chimici di fase fluida o mediatori plasmatici

Questi mediatori sono presenti in circolo come precursori, come sostanze inattive, devono venire attivate perché possano intervenire nella risposta infiammatoria acuta.

Si distinguono in diversi sistemi o cascate delle chine, della coagulazione, del complemento e fibrinolitico. A capo di questi sistemi o cascate c'è il fattore di Hageman ( fattore XIIa) che è lo starter principale dei vari sistemi plasmatici coinvolti nel processo flogistico. Questo fattore è presente in circolo in forma inattiva (XII), deve essere anche lui attivato ( si mette la "a" per far capire che è attivo) per dare via alle altre cascate.

Sistemi e cascate:

- **Sistema delle chinine:** queste sono dei peptidi che hanno come azione quella di favorire la vasodilatazione della contrazione della muscolatura liscia. Hanno origine da alcune alfa-globuline plasmatiche (chininogeni) presenti in forma inattiva nel sangue, vengono attivati dalla callicreina (questa anche lei è inattiva e si trova come pre-callicreina, ma viene attivato dal fattore di Hageman) poi la calli agisce sul chininogeno dando via alla cascata e si forma anche la bradichinina. La plasmina che deriva dal plasminogeno può agire sia attivando il fattore di Hageman oppure agisce direttamente sul chininogeno.
- **Sistema della coagulazione:** fondamentale in tutti i processi emorragici. Il fattore di Hageman va ad attivare i vari fattori coinvolti nella coagulazione intrinseca. Durante la cascata della coagulazione si ha anche attivazione della pro-trombina in trombina che attiva il fibrinogeno in fibrina, importante per la formazione del tappo piastrinico (tappo piastrinico= piastrine + fibrina)
- **Sistema del complemento:** stimolata dalla plasmina che deriva dal plasminogeno. Il complemento è formato da diverse proteine strutturalmente e funzionalmente distinte; il complemento è coinvolto nell'azione di difesa contro i microrganismi, sia nell'immunità naturale sia in quella acquisita.
- **Sistema fibrinolitico:** attivato dalla callicreina che deriva dalla pre-callicreina. Agisce sul plasminogeno attivando la plasmina e questa proteina digerisce la fibrina. Una volta finita la riparazione, il tappo piastrinico deve essere eliminato quindi viene degradato.

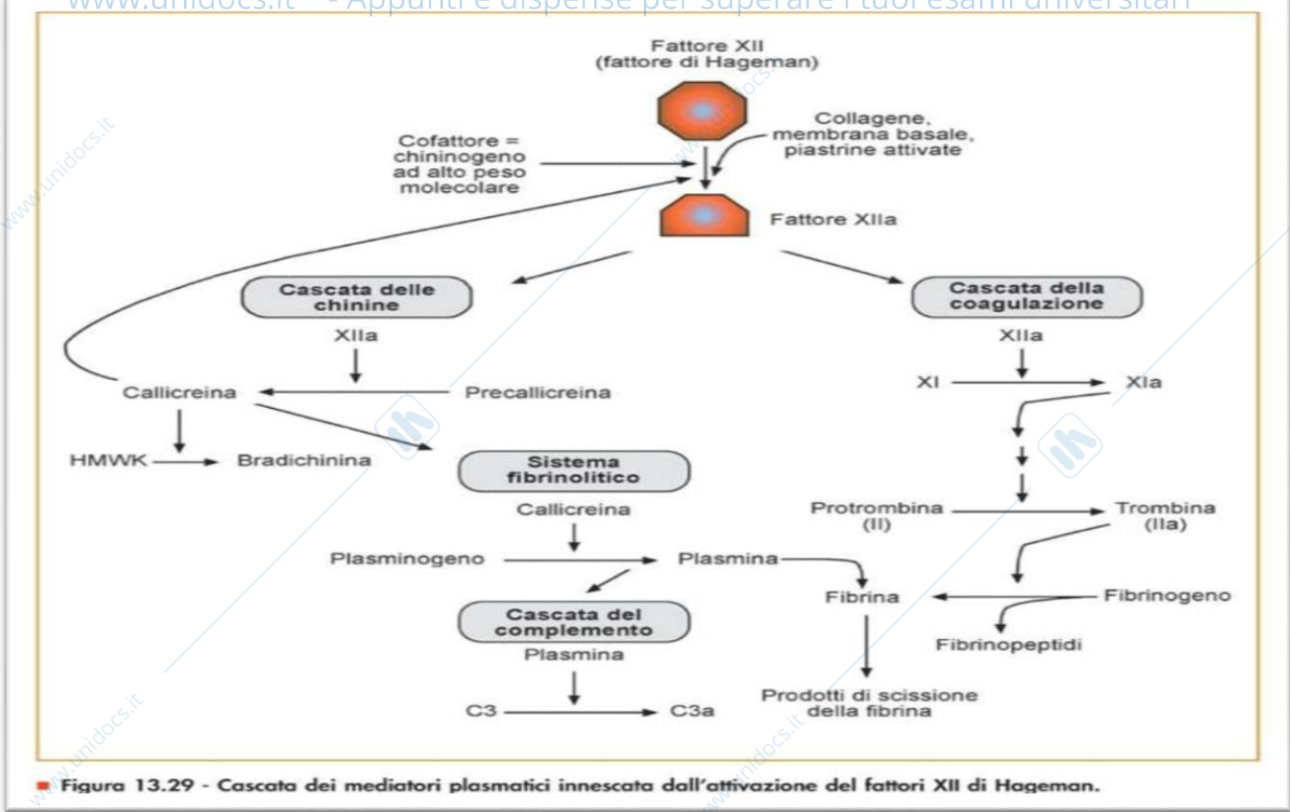


Figura 13.29 - Cascata dei mediatori plasmatici innescata dall'attivazione del fattori XII di Hageman.

**Mediatori dell'infiammazione importanti in vivo**

Vasodilatazione	Prostaglandine Ossido di azoto
Aumento della permeabilità vascolare	Amine attive Bradichinina Leucotrieni C4, D4, E4 PAF
Chemiotassi, attivazione dei leucociti	C5a Leucotrieni B4 Chemochine Prodotti batterici
Febbre	IL-1, IL-6, TNF Prostaglandine
Dolore	Prostaglandine Bradichinina
Danno tissutale	Enzimi lisosomiali dei neutrofili e di macrofagi Metaboliti dell'ossigeno Ossido di azoto

**EVOLUZIONE ED ESISTI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA**

In seguito ad un danno tissutale si può avere una necrosi delle cellule e subito una risposta infiammatoria (processo protettivo allo scopo di arrivare alla guarigione per risoluzione o riparazione). Se non si riesce ad eliminare la causa che ha determinato la risposta infiammatoria si può avere una cronicizzazione del processo infiammatorio.

**INFIAMMAZIONE CRONICA O ISTOFLOGOSI**

L'infiammazione cronica è caratterizzata da fenomeni tissutali e una minore o assente reazione vascolare. L'infiammazione può derivare da una cronicizzazione di un processo infiammatorio acuto o insorgere già dall'inizio come infiammazione cronica.

Molte infiammazioni croniche sono caratterizzate da un'eccessiva produzione di tessuto connettivo con processi di fibrosi e/o sclerosi.

Infiammazione cronica si instaura nei seguenti casi:

- infezioni persistenti sostenute da microorganismi (es. tubercolosi o sifilide);

- esposizione prolungata ad agenti esogeni ed endogeni potenzialmente tossici (es. aterosclerosi, pneumoconiosi)
- autoimmunità: reazioni immunitarie colpiscono i tessuti stessi dell'ospite provocando malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide e lupus eritematoso- malattia infiammatoria cronica causata da una reazione immunitaria nei confronti di autoantigeni)

Dal punto di vista clinico si possono distinguere due forme di flogosi croniche:

1. **NON GRANULOMATOSE**: caratterizzate dalla presenza di un infiltrato linfomonocitario. In questo caso si ha una prevalenza di linfociti e plasmacellule sui monociti/macrofagi (rispetto all'infiammazione acuta dove vi è prevalenza di granulociti neutrofili e macrofagi). Sono tutti i tipi di infiammazioni aspecifiche, non caratterizzate dalla presenza di strutture particolari dette granulomi.  
I macrofagi riescono a inglobare un microorganismo, questo però riesce a sopravvivere e diventare citotossico causando la morte del macrofago stesso. Si vengono a formare quindi a formare delle strutture dette granulomi perché hanno un aspetto che ricorda i granuli (concentriche e sferiche con infiltrato cellulare quindi all'interno macrofagi, esternamente linfociti e ancora più esternamente fibroblasti che incominciano a produrre della matrice extracellulare (tessuto fibroso) e si viene a formare come una capsula che avvolge).
2. **GRANULOMATOSE**: sono caratterizzate dalla presenza di strutture dette granulomi. Queste infiammazioni insorgono in seguito alla sopravvivenza dei microrganismi di vario tipo nei fagociti di macrofagi o quando restano dei prodotti indigeribili (nei fagociti). Gli enzimi lisosomiali digeriscono materiale solo biologico, non sono in grado di digerire prodotti esterni (es. spine, schegge di legno, fili di sutura) e quindi questo materiale inglobato non viene digerito.  
I macrofagi riescono a inglobare un microorganismo, questo però riesce a sopravvivere e diventare citotossico causando la morte del macrofago stesso. Si vengono a formare quindi a formare delle strutture dette granulomi perché hanno un aspetto che ricorda i granuli (concentriche e sferiche con infiltrato cellulare quindi all'interno macrofagi, esternamente linfociti e ancora più esternamente fibroblasti che incominciano a produrre della matrice extracellulare (tessuto fibroso) e si viene a formare come una capsula che avvolge).

Dal punto di vista istologico il granuloma è formato:

- Centro del granuloma: si riconoscono l'insieme di macrofagi. Alcuni macrofagi tra di loro si possono fondere e formare delle cellule giganti multinucleate (cellula di Langhans), questo insieme di macrofagi è esternamente circondata da altri macrofagi con aspetto simile alle cellule epiteliali (cellule epitelioidi).
- Esternamente i macrofagi sono circondati da linfociti e/o fibroblasti e plasmacellule
- Il granuloma a seconda dell'agente eziologico assume caratteristiche diverse, si parla di infiammazioni specifiche
- I granulomi infiammatori non sono vascolarizzati, non ricevono un apporto di ossigeno e nutrienti, per questo motivo nella parte centrale dei granulomi c'è spesso presenza di necrosi
- L'area centrale necrotica può successivamente essere assorbita ed essere sostituita da tessuto fibroso → cicatrizzazione della parte centrale.  
Si può avere una massiccia deposizione di Sali di calcio insolubili → calcificazione  
Può essere circoscritto da una reazione connettivale da parte dei fibroblasti → incapsulazione
- In alcuni casi si può avere colliquazione del materiale necrotico (sempre all'interno) che, se drenato, lascia dietro di sé delle cavità causando gravi complicazioni (come ad esempio nella tubercolosi con le caverne tubercolari).

Dal punto di vista eziologico si possono distinguere due categorie di granulomi:

1. Da corpo estraneo: questi granulomi insorgono in quanto il materiale estraneo non può venire degradato dagli enzimi lisosomiali durante la fagocitosi rimanendo nel tessuto e provocando l'iperreattività macrofagica e formazione di granulomi.  
Abbiamo ad esempio dei granulomi per via transcutanea, ingresso accidentale di corpi estranei (silicone, metalli, materiali di sutura, olio, talco ecc.); un altro gruppo da corpo estraneo sono le pneumoconiosi che sono delle malattie professionali esse insorgono in seguito all'inalazione di polveri e particelle solide che non vengono poi eliminati dai fagociti (antracosi, con accumulo di carbone a livello polmonare; silicosi, accumulo di silice; berilliosi, accumulo di berillio; l'asbestosi, accumulo di asbesto o amianto). Sono patologie severe perché vi è un processo infiammatorio cronico a livello polmonare con un'insufficienza respiratoria, ma soprattutto silicosi e asbestosi sono delle lesioni infiammatorie pre-cancerogene.

2. Di tipo immunologico o ipersensibilità: si ha la formazione di granulomi nel caso della tubercolosi, dove l'agente eziologico è il *Mycobacterium tuberculosis*; granulomi nel caso della sifilide dove agente eziologico è il *Treponema pallidum*; granulomi nel caso della lebbra con agente eziologico il *Mycobacterium leprae*. I microrganismi riescono a sopravvivere all'interno dei fagocitosi quindi non vengono eliminati e possono stimolare la formazione di granulomi per un'iperreattività da parte dei macrofagi.

Per quanto riguarda la tubercolosi, i granulomi si formano nei polmoni ma anche a livello dei tessuti e a livello cutaneo. La parte centrale necrotica è caseosa, una conseguenza di queste aree centrali necrotiche è che quando si ha un drenaggio del materiale necrotico si vanno a creare delle caverne tubercolari. La guarigione avviene per cicatrizzazione e spesso associato a calcificazione.

La sifilide è caratterizzata da tre stadi: primaria, secondaria e terziaria. Nella fase terziaria si iniziano a formare i granulomi. Anche qui si ha una parte centrale che è un'area di necrosi che è detta gomma perché ricorda l'aspetto filante della gomma. Oltre queste aree di necrosi si hanno macrofagi, linfociti e plasmacellule.

Ci sono due forme cliniche di lebbra: lepromatosa e tubercoloide. Il granuloma raramente presenta un'area centrale necrotica e quindi formano un ammasso di macrofagi con delle cellule giganti e il resto dei macrofagi assume un aspetto di cellule epitelioidei; nelle parti più esterne ci sono linfociti e plasmacellule.

### Manifestazioni sistemiche della flogosi (acuta e cronica)

1. **Leucocitosi:** aumento di numero di leucociti in circolo (normali 4000-10000/mm<sup>3</sup>) questa leucocitosi è stimolata da liberazione di citochine da parte delle cellule coinvolte nel processo flogistico. Quando vi è aumento soprattutto di polimorfonucleati neutrofili si parla di neutrofilia. L'aumento dei neutrofili indica un processo infiammatorio acuto, una flogosi molto grave e persistente nel tempo. Nel caso di infiammazione su base allergica o in quelle da parassiti si ha un aumento dei polimorfonucleati eosinofili e si parla di eosinofilia. Raramente vi è un aumento dei basofili. Si può avere aumento di monociti (monocitosi) in caso di alcune infezioni croniche (tubercolosi, sifilide, mononucleosi) e nella fase di convalescenza. L'aumento di linfociti (linfocitosi) si ha nelle infezioni croniche oltre che nella pertosse e durante la convalescenza.

NB. Se vi è aumento di neutrofili che caratterizza le angioflogosi → infiammazione acuta; aumento linfomonocitario tipica delle istoflogosi → infiammazione cronica

2. **Aumento della VES:** l'aumento della velocità è causata da un incremento delle proteine di fase acuta. Quali sono queste proteine? Sono il fibrinogeno e le proteine plasmatiche. Durante un processo infiammatorio aumenta la concentrazione di queste proteine plasmatiche.
3. **Febbre:** rialzo della temperatura corporea e determinata dalla produzione di pirogeni endogeni (citochine)
4. **Processo di guarigione:** può avvenire o per risoluzione o riparazione. La guarigione dipende dalle capacità rigenerative del tessuto. I tessuti sono formati da cellule labili, stabili o perenni. Le cellule labili sono quelle che hanno maggiore capacità rigenerativa (cellule epiteliali o che formano organi linfoidi). Le cellule stabili normalmente non si moltiplicano ma in caso di necessità sono in grado di ricominciare a dividersi (epatociti, cellule renali, cellule del parenchima, cellule muscolari lisce). Le cellule perenni hanno perso la capacità di proliferare (cellule nervose, muscolari, cardiache striate e del cristallino).

In base alla capacità delle cellule di rigenerarsi e dalla vastità del danno, si possono avere due tipi di guarigione:

- **Risoluzione completa:** vi è un ripristino sia a livello funzionale che morfologico del tessuto che è stato danneggiato. In questo caso questa guarigione è possibile per i tessuti che hanno alta capacità di proliferare, quindi costituiti da cellule labili, se il danno non è comunque troppo esteso. Fondamentale che lo stroma di sostegno non è danneggiato per permettere alle cellule sane di proliferare e di far sì che ci sia un ripristino della normale struttura e nella funziona senza cicatrizzazione.

- **Organizzazione e riparazione:** avviene quando il danno riguarda tessuti costituiti da cellule perenni, si ha un esito cicatriziale; nei tessuti formati da cellule stabili se il danno è un danno cronico e di una certa entità; a carico di tessuti labili se il danno è molto esteso e se lo stroma è danneggiato. Durante questo tipo di guarigione, dopo la rimozione dei detriti cellulari da parte dei macrofagi, si hanno varie fasi prima di arrivare alla formazione di una cicatrice:
- Tessuto di granulazione vascolare: formazione di nuovi capillari per gemmazione nell'area danneggiata
  - Tessuto di granulazione fibrovascolare: caratterizzato dalla presenza di fibroblasti che secernano collagene e vanno a sostituire il tessuto danneggiato
  - Tessuto di granulazione: parte dei capillari neoformati regrediscono e gli spazi tra i tessuti si riempiono progressivamente di collagene sintetizzato dai fibroblasti
  - Il collagene diventa denso, i fibroblasti divengono inattivi (fibrociti), la vascolarità è ridotta e si ottiene la riparazione → per arrivare alla fine alla formazione di una cicatrice collagene con la perdita funzionale del tratto di tessuto colpito.

### **Patogenesi della SIRS**

L'infiammazione è sistemica quando gli induttori della risposta infiammatoria, siano essi prodotti batterici o prodotti di degradazione di tessuti, sono presenti in circolo e attivano le cellule monocitico/macrofagiche ed endoteliali.

Shock anafilattico → risposta infiammatoria sistemica in seguito ad una reazione allergica nei confronti di alcuni farmaci o in seguito alla puntura di alcuni insetti. Vi è una reazione di tipo allergico

Shock settico → come conseguenza di sepsi o setticemia a causa di infezione sistemica da batteri.