

**Danno tissutale**



**Infiammazione**



**Meccanismo di difesa**



**Circoscrizione  
ed  
eliminazione  
agente eziologico**



**Guarigione**

**Circoscrizione  
e  
persistenza  
agente eziologico**



**Flogosi cronica**

**Diffusione  
agente eziologico**



**Morte**

## **ANGIOFLOGOSI o Flogosi acuta:**

Flogosi in cui i fenomeni vasculo-ematici (rubor, calor, dolor, tumor) prevalgono su quelli istogeno-proliferativi.



## **ISTOFLOGOSI o Flogosi cronica:**

Flogosi in cui i fenomeni istogeno-proliferativi (infiltrazione e proliferazione cellule mononucleate, necrosi e fibrosi) prevalgono su quelli vasculo-ematici.

L'istoflogosi viene comunemente intesa come la cronicizzazione del processo infiammatorio acuto che consegue alla mancata rimozione dello stimolo lesivo da parte dei meccanismi generati da quest'ultimo.

Ciò non è esatto in quanto è possibile che il processo cronicizzi conservando i caratteri della angioflogosi (es. ascesso), così come è possibile che esso assuma fin dall'inizio i caratteri dell'istoflogosi.



L'isto e l'angioflogosi rappresentano due aspetti diversi della risposta infiammatoria che possono coesistere e/o sovrapporsi.

## Cause di cronicizzazione:

### ❖ **Persistenza dello stimolo flogogeno**

*(particelle insolubili esogene o endogene, prolungata azione meccanico-traumatica, alcuni microrganismi patogeni come il Mycobacterium tuberculosis).*

### ❖ **Deficienze immunitarie locali o generali**

# ISTOFLOGOSI

si classificano in:

**ASPECIFICHE**

o  
diffuse



**FLOGOSI  
INTERSTIZIALI**

**SPECIFICHE**

o  
localizzate



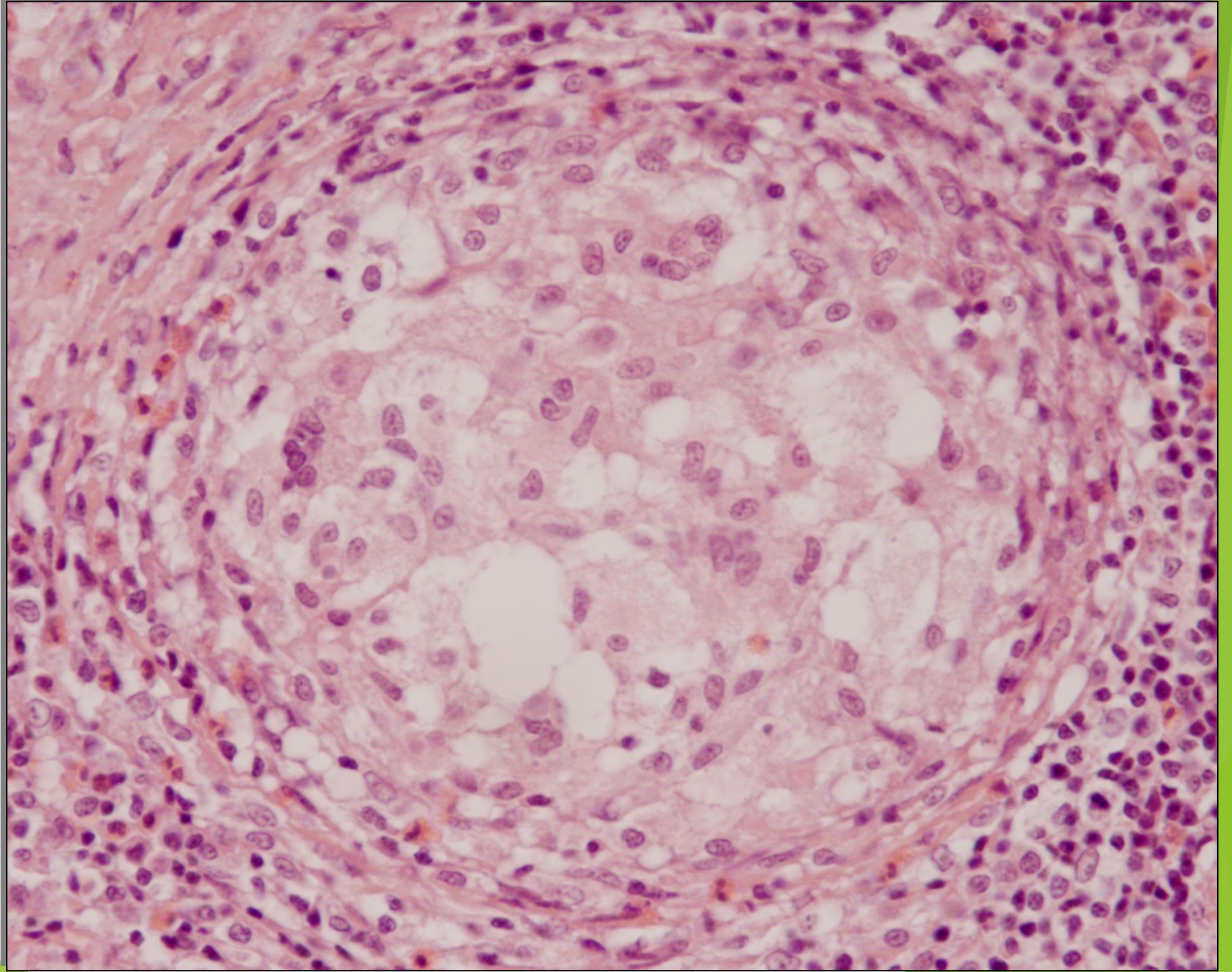
**GRANULOMI**

# ISTOFLOGOSI ASPECIFICHE

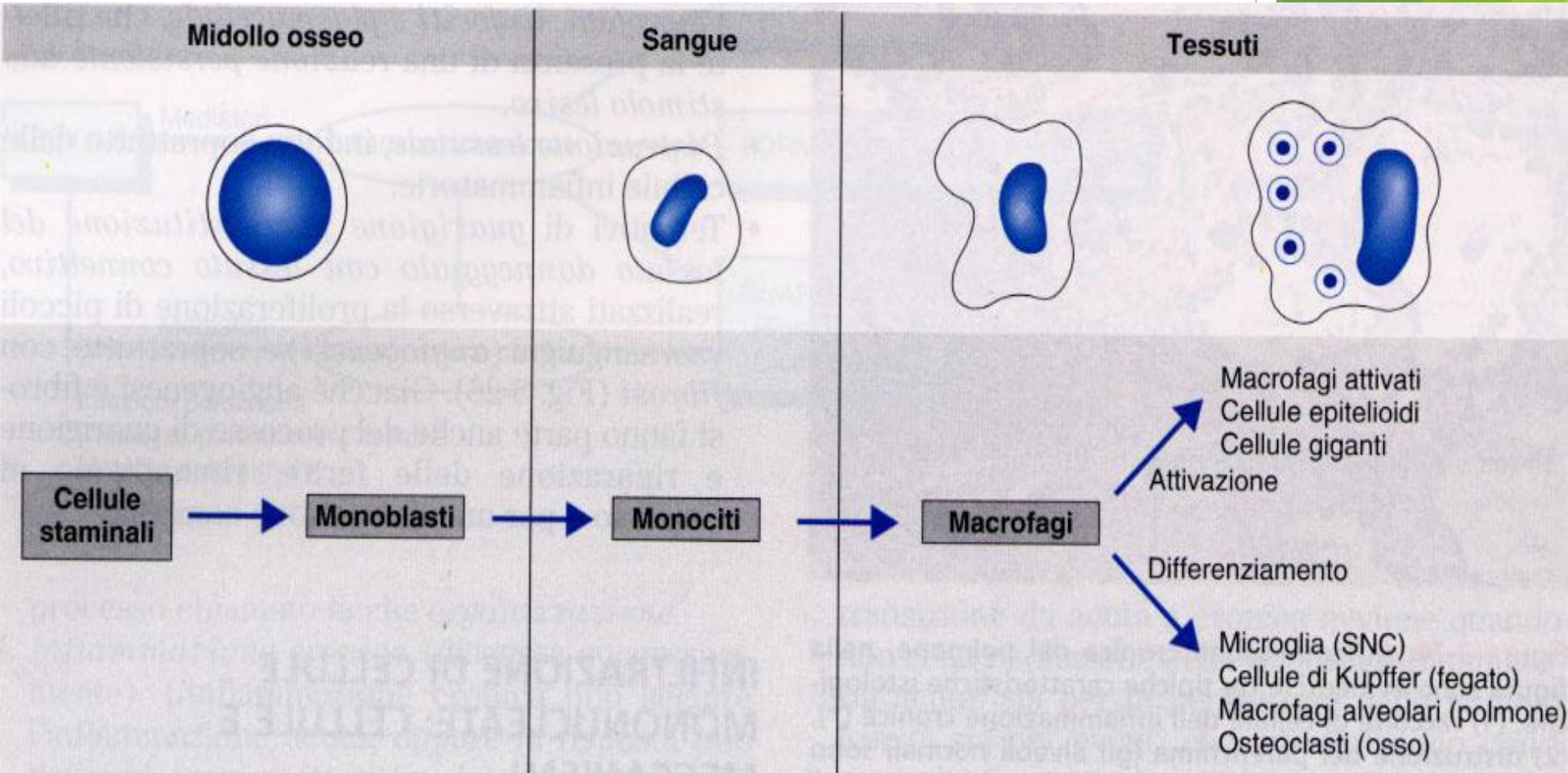
- ▶ Il processo infiammatorio ha aspetti simili da un caso all'altro
- ▶ Caratteristica è l'infiltrazione di linfociti e plasmacellule e la proliferazione di fibroblasti
- ▶ Il numero di macrofagi non è abbondante
- ▶ Vengono anche definite **interstiziali** o **parvicellulari** in quanto l'infiltrazione e la proliferazione cellulare avviene per lo + a livello interstiziale (epatite interstiziale, nefrite interstiziale ecc..) ed è costituita da linfociti e plasmacellule anche dette piccole cellule.
- ▶ Hanno un aspetto diffuso e non localizzato.

# ISTOFLOGOSI SPECIFICHE

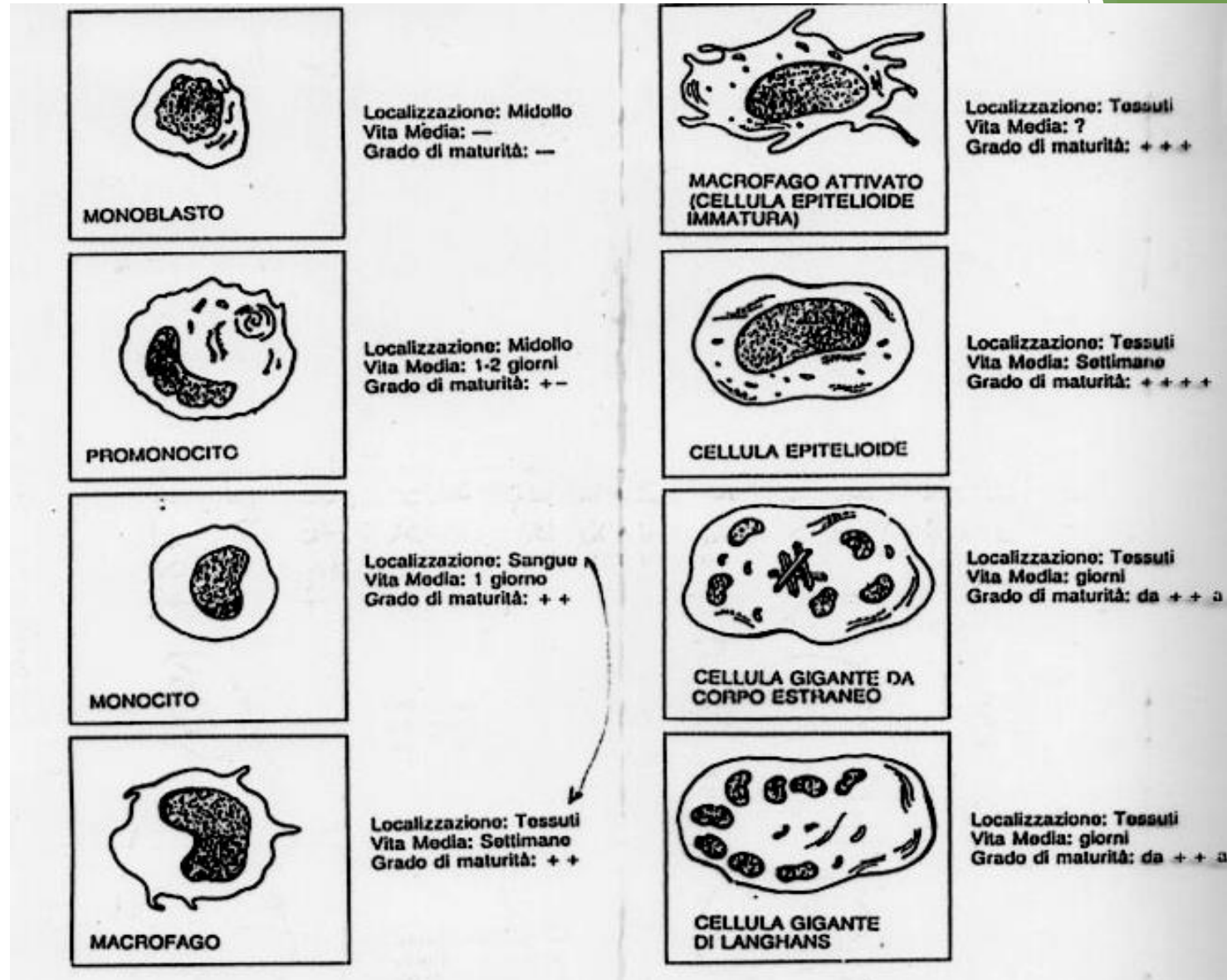
- ▶ Hanno espressioni anatomo-istopatologiche tipiche per un determinato agente eziologico.
- ▶ Hanno un'organizzazione nodulare tipica degli elementi infiammatori.
- ▶ La loro caratteristica principale è la proliferazione macrofagica imponente.
- ▶ Rappresentano spesso la risposta specifica dell'organismo di fronte ad un agente estraneo (**Granulomi da corpo estraneo o non immunogeni**) o ad un processo infettivo specifico: batterico, virale o parassitario (**Granulomi infettivi o immunologici o da ipersensibilità**)



# Maturazione dei fagociti mononucleati



I macrofagi fanno parte del Sistema dei fagociti mononucleati (ex Sistema reticolo-endoteliale) che comprende cellule aventi in comune origine e caratteristiche morfo-funzionali.

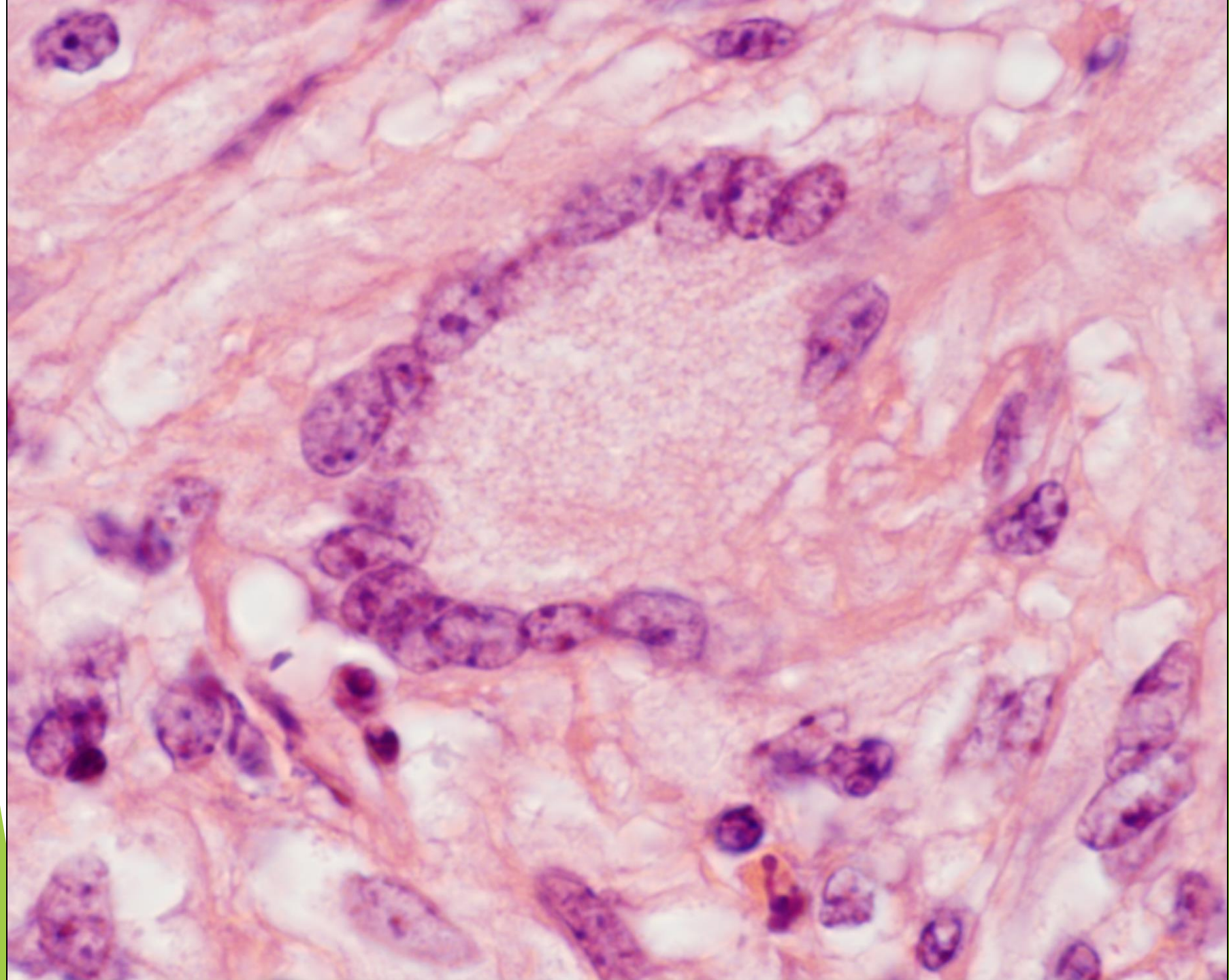


I **MACROFAGI** intervengono quando il gr. neutrofilo non riesce a svolgere la sua funzione o quando ha esaurito la sua funzione e quindi, va incontro a morte.

I **MACROFAGI** ne digeriscono i frammenti, potenziano la fagocitosi ed inoltre impediscono la **ENDIAPEDESI**: cioè l'eventuale ritorno in circolo dei granulociti neutrofili e la conseguente diffusione del processo infiammatorio in tutto l'organismo.

I macrofagi una volta esaurita la loro funzione si trasformano in **CELLULE EPITELIOIDI** oppure si uniscono in sincizio per formare **LE CELLULE GIGANTI**.

**LE CELLULE GIGANTI** plurinucleate possono essere di due tipi: **CELLULE GIGANTI DI TIPO MULLER** tipiche dei granulomi da corpo estraneo e **CELLULE GIGANTI DI TIPO LANGHANS** tipiche dei granulomi infettivi.

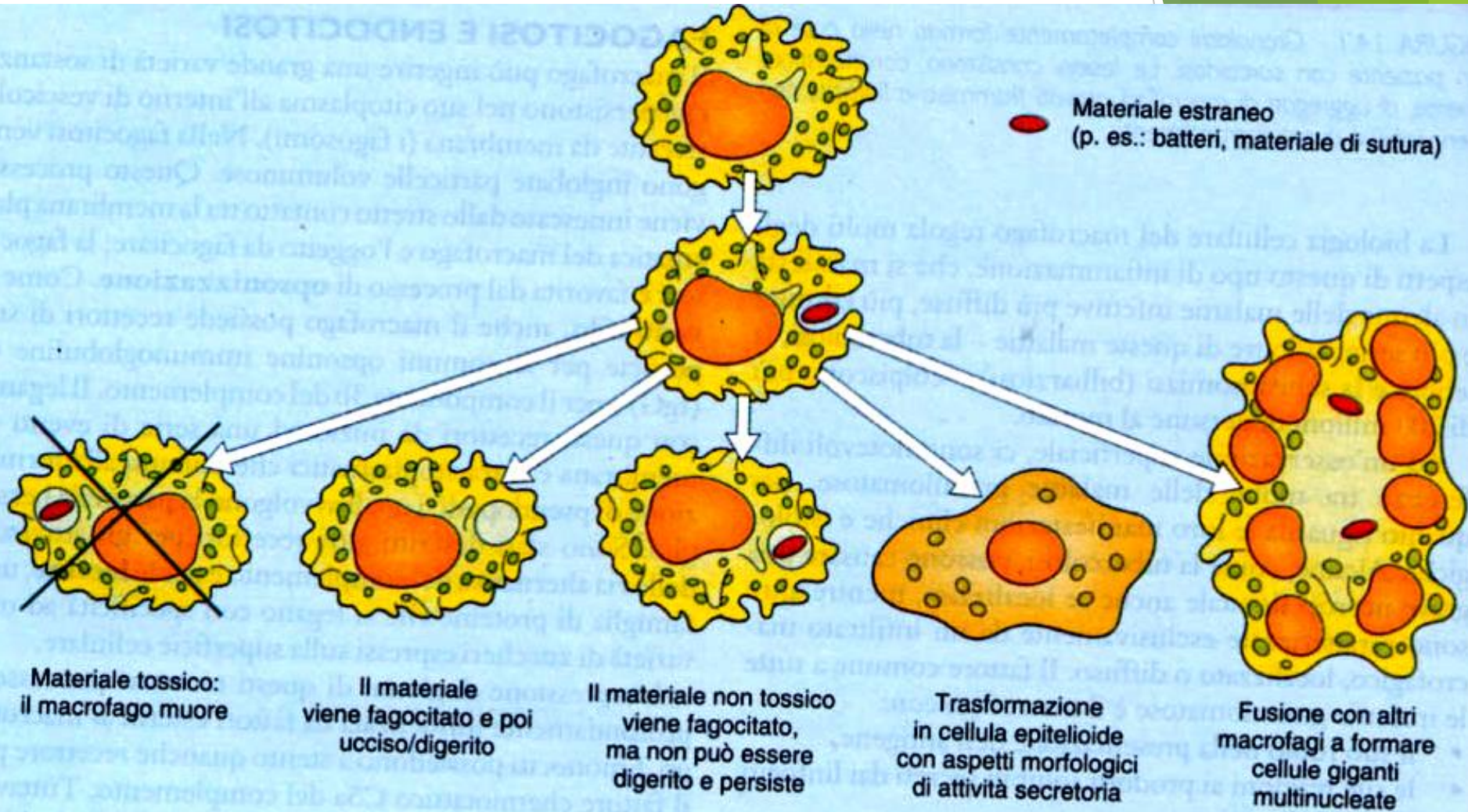


Affinchè si formi il GRANULOMA l'agente flogogeno deve avere determinate caratteristiche:

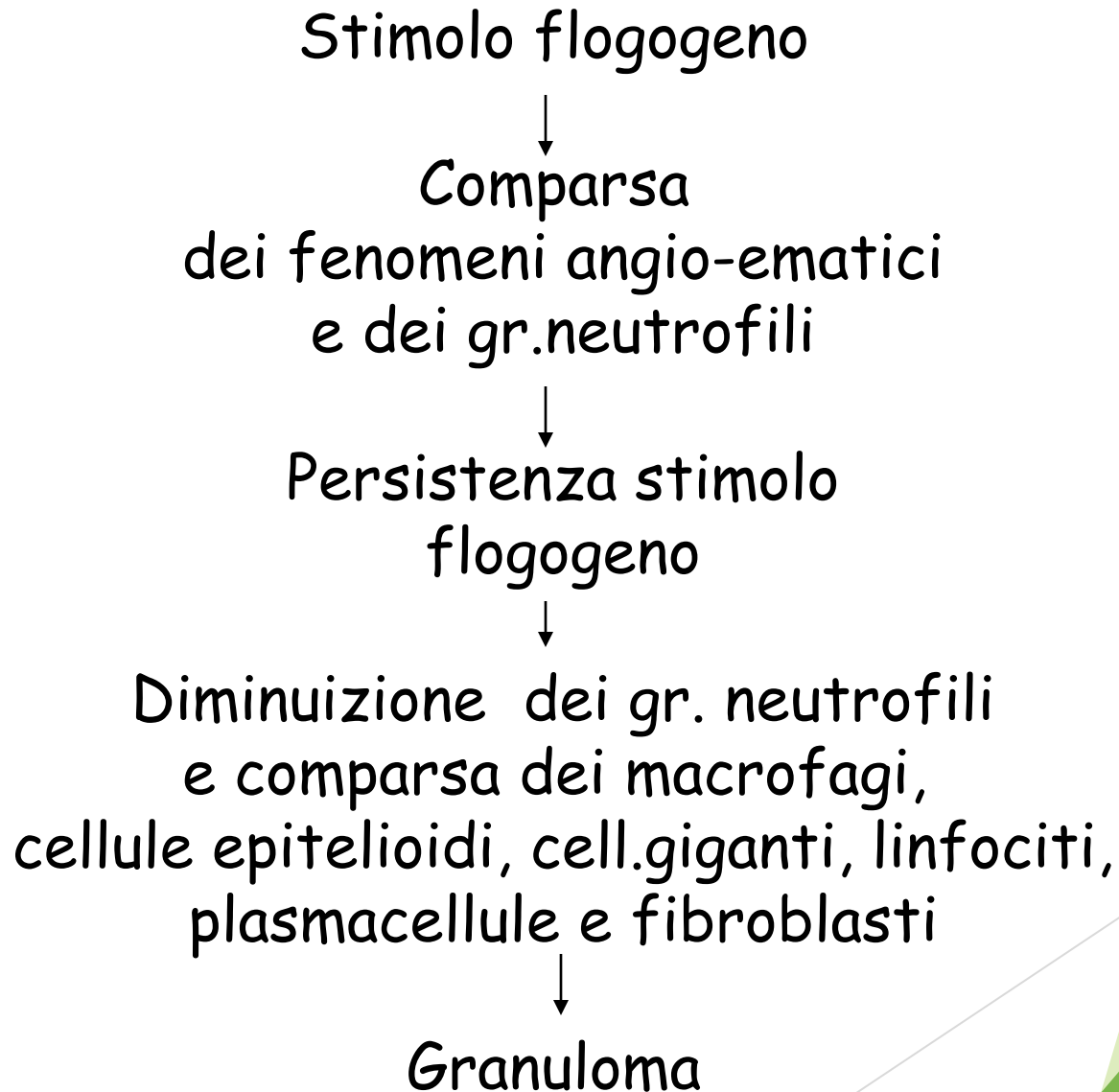
- ▶ Deve essere difficilmente o non essere affatto metabolizzabile
- ▶ Deve indurre il richiamo di monociti e di macrofagi

Quando l'agente flogogeno perde tali caratteristiche si ha la risoluzione del processo.

# Macrofago



# Formazione del Granuloma



I macrofagi per neutralizzare l'agente eziologico mettono in opera 2 diversi meccanismi:

- 1- tentano di degradare il materiale fagocitato con gli enzimi lisosomiali e con i prodotti dell'esplosione respiratoria;
- 2- tentano di sequestrare il materiale nel citoplasma del fagocita.



Si distinguono:

***granulomi ad alto turnover*** caratterizzati da un elevato ritmo di rinnovamento cellulare

e

***granulomi a basso turnover*** caratterizzati da un basso ritmo di rinnovamento cellulare.

E' possibile una graduale trasformazione dei granulomi ad alto turnover in quelli a basso turnover e la rapidità di questo passaggio dipende dalla natura dell'Ag (maggiore o minore digeribilità dell'agente fagocitato).

I granulomi ad *alto turnover* in genere corrispondono ai granulomi immunologici, quelli a *basso turnover* ai granulomi da c.e. Perciò la cronicità della reazione infiammatoria dipende

- dalla *parziale o non eliminazione* dello stimolo flogistico - favorendo il continuo reclutamento dal circolo di fagociti monucleati o la proliferazione cellulare all'interno del focolaio;

- dalla *natura chimica* di detto stimolo che causa risposte ad alto o a basso turnover

# Granuloma ad elevato turnover

## Macrofagi

↓  
Ingestione agente eziologico

↓  
Inizio digestione  
(liberazione enzimi  
e scoppio respiratorio)

↓  
No digestione

↓  
Persistenza agente eziologico

↓  
Morte macrofagi  
(macrofagi a vita breve)

↓  
Eliminazione agente eziologico  
ed enzimi all'esterno

↓  
Richiamo e proliferazione macrofagi

# Granuloma ad elevato turnover

- **Natura stimolo** → **Immunogeno o altamente irritante**
- **Durata** → **Breve**
- **Proliferazione cell.** → **Elevata**
- **Richiamo cellulare** → **Notevole**
- **Tipo macrofagico prevalente** → **A vita breve**
- **Numero cellule epitelioidi** → **Notevole**
- **Necrosi** → **Intensa**

# Granuloma a basso turnover

## Macrofagi

↓  
Ingestione agente eziologico

↓  
Inizio digestione  
(liberazione enzimi  
e scoppio respiratorio)

↓  
Mancata digestione

↓  
Persistenza agente eziologico

↓  
Sequestro agente eziologico nei macrofagi  
(macrofagi a vita lunga)

↓  
No richiamo e no proliferazione macrofagi

# Granuloma a basso turnover

- **Natura stimolo** → **Non Immunogeno, sostanze inerti**
- **Durata** → **Lunga**
- **Proliferazione cell.** → **Bassa**
- **Richiamo cellulare** → **Basso**
- **Tipo macrofagico prevalente** → **A vita lunga**
- **Numero cellule epitelioidi** → **Scarso**
- **Necrosi** → **Per lo più assente**

Linfocita T attivato



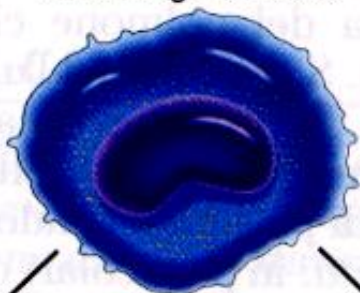
Citochine (IFN- $\gamma$ )

STIMOLI  
NON IMMUNOLOGICI  
(endotossine,  
fibronectina,  
mediatori  
chimici)



Monocita/  
macrofago

Macrofago attivato



#### DANNO TESSUTALE

- Metaboliti tossici dell'ossigeno
- Proteasi
- Fattori chemiotattici per i neutrofili
- Fattori della coagulazione
- Metaboliti di AA
- Ossido di azoto

#### FIBROSI

- Fattori di crescita (PDGF, FGF, TGF- $\beta$ )
- Citochine fibrogeniche
- Fattori angiogenetici (FGF)
- Collagenasi coinvolte nel rimodellamento

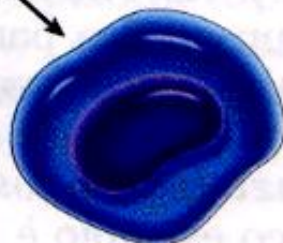
L'interazione dei macrofagi con altre cellule può già di per sé spiegare il diverso ritmo di rinnovamento. Se la sostanza è antigenica sensibilizza i linfociti T con produzione di linfocine (attivazione dei macrofagi ed incremento del ritmo mitotico): granulomi ad alto turnover. Riduzione dell'antigene per l'azione fagocitaria e minore produzione di linfocine: granulomi a basso turnover

Linfocita T attivato



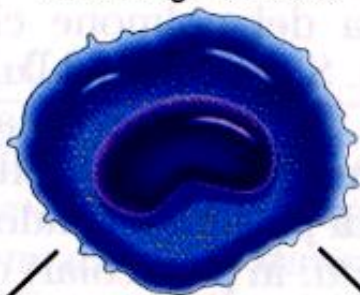
Citochine (IFN- $\gamma$ )

STIMOLI  
NON IMMUNOLOGICI  
(endotossine,  
fibronectina,  
mediatori  
chimici)



Monocita/  
macrofago

Macrofago attivato



#### DANNO TESSUTALE

- Metaboliti tossici dell'ossigeno
- Proteasi
- Fattori chemiotattici per i neutrofili
- Fattori della coagulazione
- Metaboliti di AA
- Ossido di azoto

#### FIBROSI

- Fattori di crescita (PDGF, FGF, TGF- $\beta$ )
- Citochine fibrogeniche
- Fattori angiogenetici (FGF)
- Collagenasi coinvolte nel rimodellamento

I fibroblasti: sono gli elementi cellulari responsabili della reazione fibrotica e la loro attività viene modulata dai macrofagi grazie alla presenza di citochine fibrogenetiche o di enzimi che degradano la matrice extracellulare.

La reazione fibrotica accerchiante è marcata nei granulomi da c.e.

## **GRANULOMI DA CORPO ESTRANEO**

- **SOSTANZE ENDOGENE**
- **SOSTANZE ESOGENE**

## SOSTANZE ENDOGENE

Si tratta di metaboliti (gassosi, liquidi o solidi) normalmente prodotti dall'organismo, che però si trovano in una sede diversa, o sotto una forma fisica inconsueta, e comunque non facilmente degradabili o digeribili.

Es. cheratina, frammenti di peli, ecc.

## SOSTANZE ESOGENE

Fili di seta usati per suture, schegge di legno, di vetro, di metallo, granuli di talco dei guanti, ecc..

# GRANULOMI DA AGENTI VIVENTI

- 1) GRANULOMI BATTERICI
- 2) GRANULOMI MICETICI (MICETOMI)
- 3) GRANULOMI DA PROTOZOI
- 4) GRANULOMI DA MACROPARASSITI

# GRANULOMI BATTERICI

## □ TUBERCOLOSI

Agente eziologico

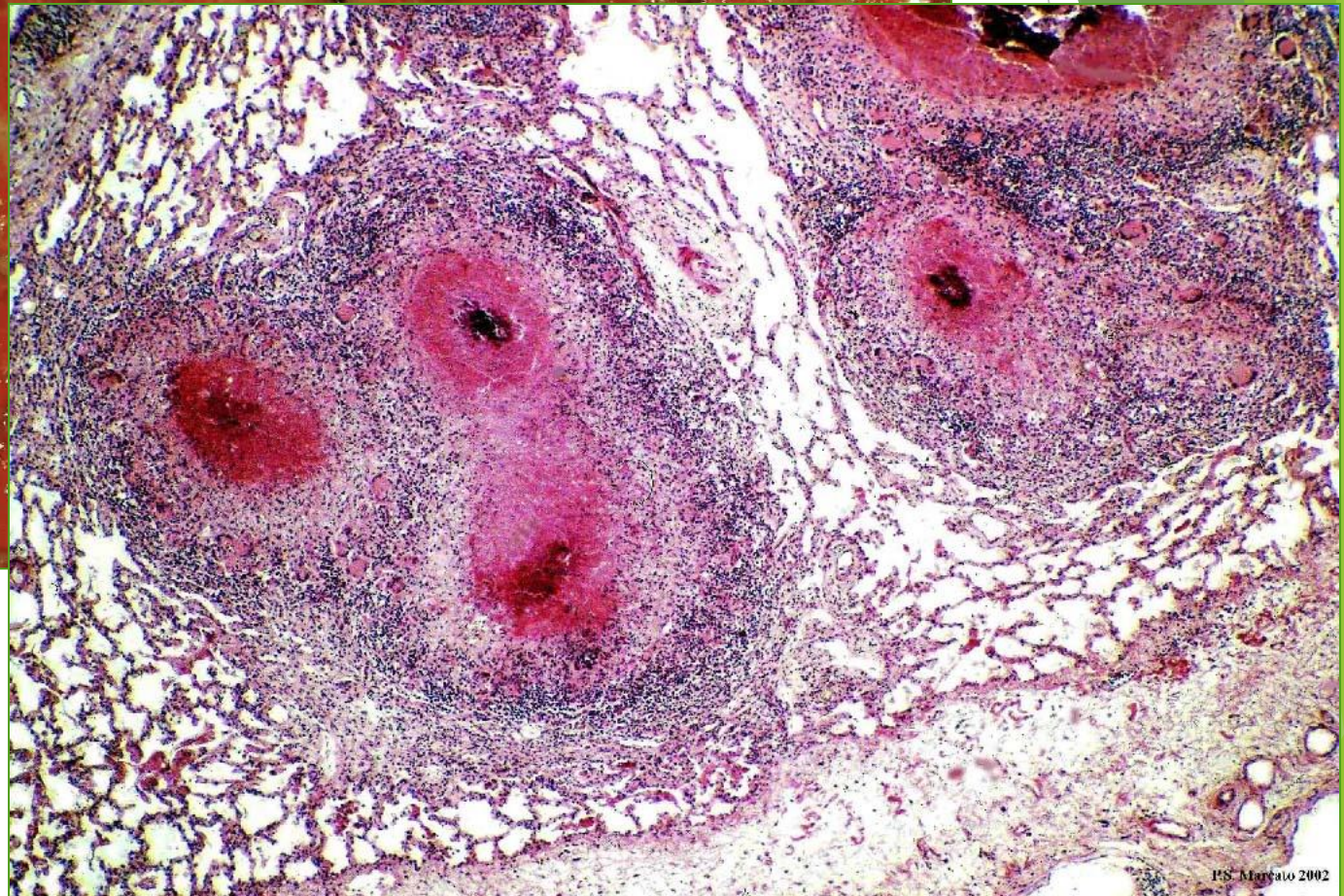
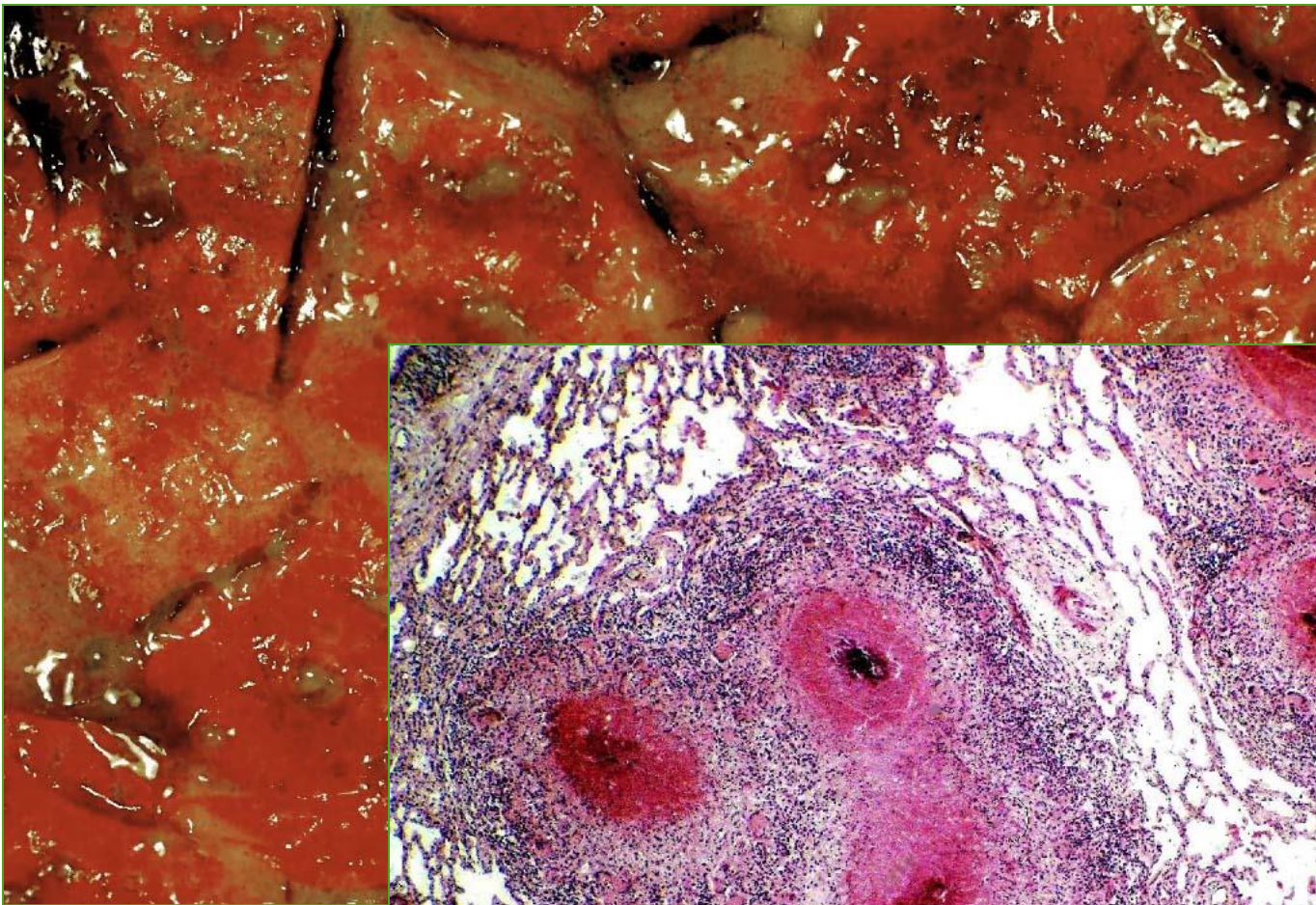
- *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (uomo e suini, cani, bovini)
- *Mycobacterium bovis* (bovino e uomo, suini, cavalli, cani, gatti, pecore)
- *Mycobacterium avium* (uccelli, bovini, suini, cavalli, pecore)

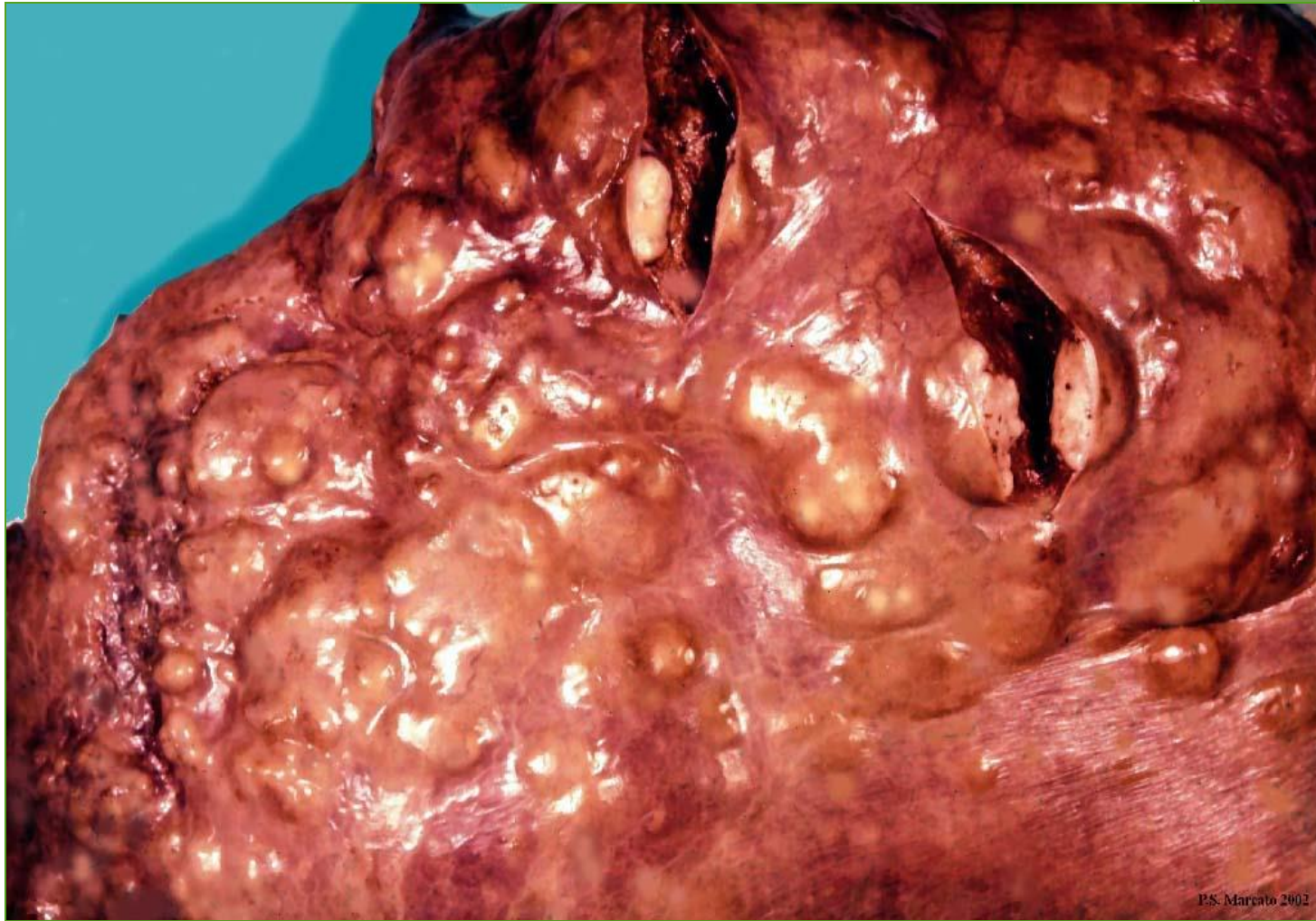
- ▶ Cronicità = legata alla resistenza dei micobatteri alla distruzione fagocitaria e al lungo tempo necessario alla loro moltiplicazione
- ▶ Latenza = possono mantenersi per anni in uno stato di vita latente all'interno di vecchi focolai necrotici, e poi diffondersi a seguito di una rottura di questi ultimi.
- ▶ La caratteristica lesione produttiva della TBC è il tubercolo (granuloma).

Nella zona centrale sono presenti cellule epitelioidi e cellule di Langhans, circondate da linfociti e plasmacellule.

In seguito al centro del nodulo di instaurano fenomeni necrotici (necrosi caseosa), mentre alla periferia inizia una proliferazione fibrosa.

Forma miliare  
acuta





Tbc polmonare del cavallo



Tbc polmonare del gatto

## ▶ MICETOMI

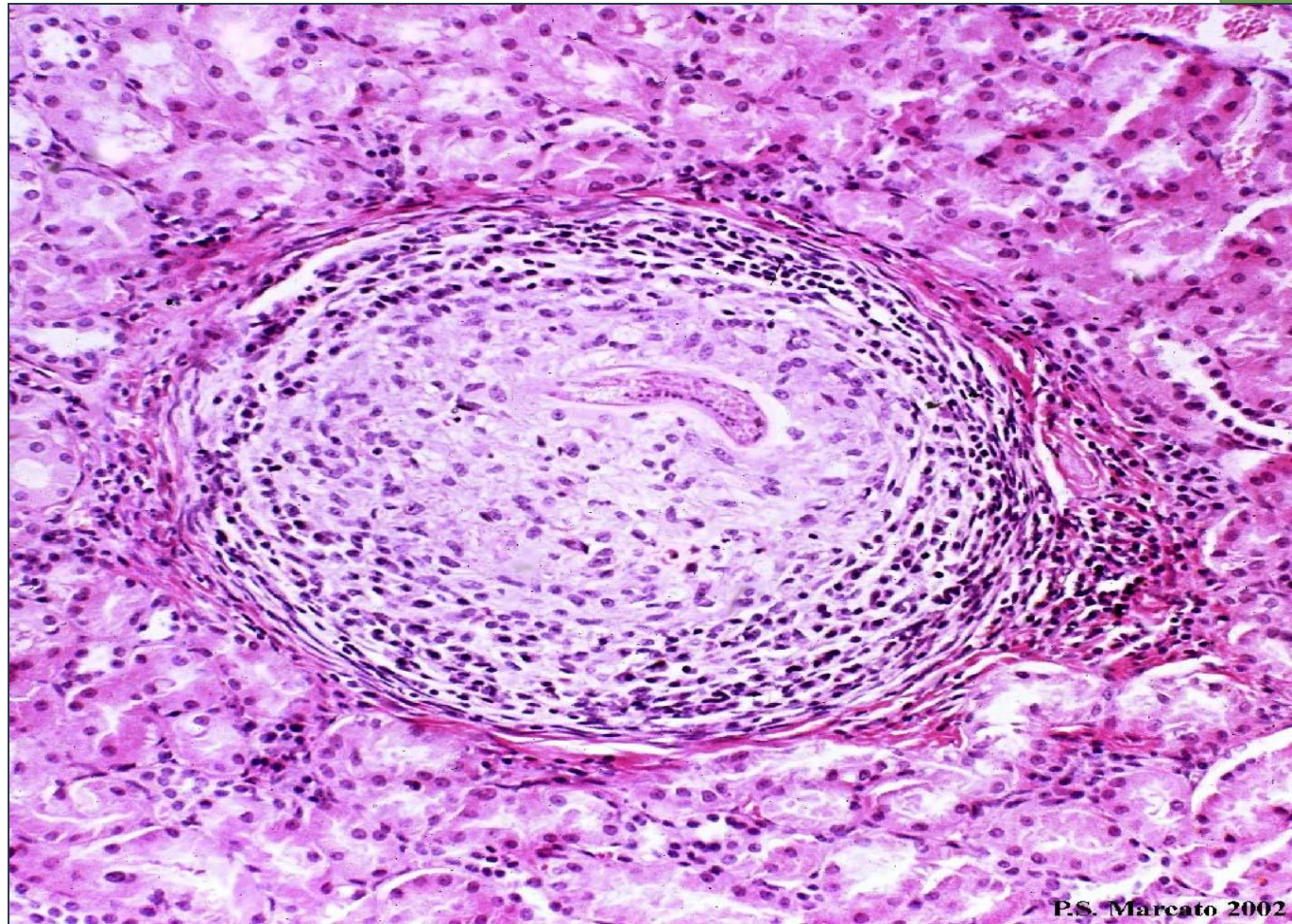
- **Criptococcosi**
- **Istoplasmosi**
- **Aspergillosi**
- **Sporotricosi**
- **Blastomicosi**
- **Coccidioidomicosi**
- **Ecc...**

▶ GRANULOMI DA PROTOZOI

- Toxoplasmosi
- Leishmaniosi

- GRANULOMI DA MACROPARASSITI

- Corpi larvali di Strongili e Ascaridi (larve di *Toxocara canis*)



Granuloma da toxocara canis nel rene