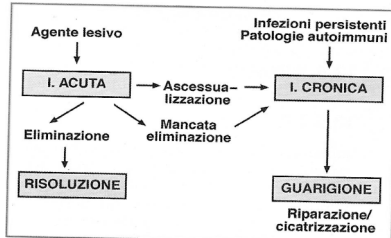


ESITI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



EPATITI VIRALI:

- Acuta
- acuta fulminante
- cronica
- cronica persistente
- cirrosi

TABELLA 18-6 I virus dell'epatite virale

	Virus dell'epatite A	Virus dell'epatite B	Virus dell'epatite C	Virus dell'epatite D	Virus dell'epatite E	Virus dell'epatite G*
Agente	Capside icosaedrico, SRNA	DsDNA capsulato	ssRNA capsulato	SRNA capsulato	SRNA non capsulato	Virus ssRNA
Trasmissione	Oro-fecale	Parenterale, stretto contatto	Parenterale, stretto contatto	Parenterale, stretto contatto	Generata in acqua	Parenterale
Periodo di incubazione	2-6 sett	4-26 sett	2-26 sett	4-7 sett	2-8 sett	Sconosciuto
Stato di portatore	Nessuno	0,1-1,0% dei donatori di sangue in USA e mondo occidentale	0,3-1,0% dei donatori di sangue ed emofiliaci occidentali	1-10% di tossicodipendenti	Sconosciuto	1-2% dei donatori di sangue negli USA
Epatite cronica	Nessuno	5-10% delle infezioni acute	>50%	Colinfestione <5%, sopravvivenza superiore a 80%	Nessuno	Nessuno
Carcinoma epatocellulare	No	SI	SI	Nessun incremento rispetto all'HBV	Sconosciuto, ma improbabile	Nessuno

*Attualmente, l'epatite da virus G non è considerata patogena.

EPATITI: quadri istologici simili indipendentemente dall'agente et.

Epatiti acute:

- Epatomegalia
- danno all'epatocita (rigonfiamenti)
- degenerazione grassa epatociti
- proliferazione epatocitaria
- accumulo detriti fagocitari
- necrosi epatocitaria
- parziale distruzione architettura lobulare

Epatiti croniche

- danno, necrosi e rigenerazione
- formazione di setti FIBROSI

Cirrosi:

- fibrosi
- noduli iperplastici

- Alcuni farmaci sono responsabili di epatiti acute o croniche:
(tetracicline, salicilati, metotrexate, paracetamolo, metildopa, Etanolo, steroidi anabolici, contraccettivi orali)
- tossicità diretta
 - conversione xenobiotico a tossina attiva
 - meccanismi immuni

ISTOLOGICAMENTE MOLTO SIMILI A QUELLE VIRALI

Epatite fulminante (52% da farmaci)

- Paracetamolo a dosi suicide, antidepressivi MAOI, etc.

INFIAMMAZIONE CRONICA

Inflammatione cronica o istoflogosi:

- lunga durata
- processi distruttivi e ricostruttivi simultanei
- esordio insidioso, frequentemente asintomatico
- comuni e spesso invalidanti (malattie polmonari croniche, tbc, aterosclerosi, epatiti, AR etc.
- l'inflammatione cronica si presenta come il seguito di una inflammatione acuta o come una risposta immune primaria ad un antigene esogeno, generalmente virale

Cause principali di infiammazione cronica:

-IPERSENSIBILITA' RITARDATA Infezioni persistenti da agenti a bassa tossicità. Treponema pallidum, mycobacterium etc., virus epatite etc

-Esposizione prolungata ad agenti tossici come silice (silicosi) lipidi plasmatici (aterosclerosi), microtraumi etc.

- Autoimmunità: reazione immunitaria contro antigeni self (lupus, AR, sclerodermia, sclerosi multipla, malattia reumatica etc.)

Caratteristiche dell'infiammazione acuta e cronica

	acuta	cronica
modificazioni vascolari	vasodilatazione ed aumento della permeabilità	minime
infiltrati cellulari	polimorfonucleati nessuna replicazione	cellule mononucleari, replicazione
modificazioni strutturali	minime - separazione dovuta all'edema	proliferazione cellulare, fibrosi

Istologia della infiammazione cronica

-Infiltrazione di cellule mononucleari (monociti/macrofagi, linfociti plasmacellule): reazione persistente allo stimolo lesivo

-Distruzione tissutale dovuta alle cellule infiammatorie

-Processi attivi di "guarigione": angiogenesi e fibrosi

CELLULE COINVOLTE

Monociti/macrofagi:

- **Monociti in circolo; macrofagi nei tessuti**
- Entro 48 ore sono le cellule predominanti.
- Differenziati da citochine
- Migrano con la stessa modalità dei neutrofili
- Attivati da IFN γ , citochine o LPS, fibronectina ECM

- Attivazione: produzione di sostanze per DANNO

TISSUTALE E FIBROSI

- IA eliminati tramite i linfatici
- IC persistenza in sede

MECCANISMI DI PERSISTENZA DEI MACROFAGI IN SEDE

- Reclutamento continuo: espressione di fattori chemiotattici e molecole di adesione: C5a, fibronectina, degr collageno, TGF-beta
- Divisione cellulare in sede
- Immobilizzazione

DISTRUZIONE DI TESSUTI

Da molteplici prodotti dei macrofagi: ROS, NO, coagulazione/chinine, complemento, enzimi lisosomiali da leucociti morenti etc: coesistenza fenomeni di infiammazione acuta e cronica

Tabella 3-8. PRODOTTI RILASCIATI DAI MACROFAGI

Enzimi
Proteasi neutre
Elastasi
Collagenasi
Attivatore del plasminogeno
Idrolasi acide
Fosfatasi
Lipasi
Proteine plasmatiche
Componenti del complemento (ad es. C1-C5, properdina)
Fattori della coagulazione (ad es. fattori V, VIII, fattore tessutale)
Metaboliti reattivi dell'ossigeno
Eicosanoidi
Citochine, chemochine (IL-1, TNE, IL-8)
Fattori di crescita (PDGF, EGF, FGF, TGF- β)
Ossido di azoto

LINFOCITI nella INFIAMMAZIONE CRONICA

Producono IFN γ ed attivano i macrofagi che a loro volta producono monochine e attivano i linfociti T e B. Plasmacellule producono anticorpi per reazioni MISTE

MASTOCITI nella INFIAMMAZIONE CRONICA

Esprimono Fc delle IgE sulla superficie.

- Risposta acuta: istamina in reazioni di ipersensibilità a farmaci et al.
- Risposta prolungata: producono TNF α
- Risposta ai parassiti: indispensabile

EOSINOFILI nella IC

Reazioni mediate da IgE.

Richiamati tramite EOTASSINA che attiva solo CC3 presente solo su membrana eosinofili.

Producono MBP major basic protein attiva contro parassiti

NEUTROFILI: richiamati da necrosi

dition INFIAMMAZIONE POLMONARE

CRONICA

- Accumulo di monociti
- Distruzione parenchima
- Replacement d tessuto connettivo

ACUTA:

Neutrofilii negli spazi alveolari con vasi congestionati

fig

Downloaded from *Roberts & Cohen Pathology: Basis of Disease* on 1 April 2017 10:14 AM
© 2017 Elsevier

GRANULOMI e REAZIONE GRANULOMATOSA

- Reazione ben distinta con area circoscritta formata da raccolta microscopica di macrofagi (cellule epitelioidi) circondata da linfociti e plasmacellule e poi da fibroblasti

- Le cellule epitelioidi si fondono spesso in cellule GIGANTI (plurinuclate)

- GRANULOMA DA CORPO ESTRANEO: troppo grande per essere digerito da un singolo macrofago. Tipico per materiale di sutura

-- GRANULOMI IMMUNOLOGICI: agenti scarsamente solubili (tubercolina) presentato dai macrofagi ai linfociti T. i linfociti T producono IL-2 ed interferone gamma che promuovono la trasformazione dei macrofagi in cellule epitelioidi e giganti. Tipico per ogni malattia /TBC, funghi, sifilide)

SISTEMA LINFATICO

-Insieme di vasi semicollassati (bassa pressione) in cui scorre la linfa. No cellule muscolari

- connette gli organi Infoidi (timo, milza, linfonodi)
- Drena fluidi tissutali incluso l'essudato
- contribuisce al riassorbimento dell'edema
- Seconda linea di difesa insieme ai macrofagi

ESTENSIONE DELL'INFIAMMAZIONE

- LINFANGITE: Se l'agente etiologico entra nei vasi
- LINFOADENITE: ingrossamento dolente dei linfonodi
- LINFOADENITE REATTIVA: iperplasia dei follicoli linfatici e dei macrofagi dei seni

-- SUPERAMENTO DEL SISTEMA LINFATICO:

BATTERIEMIA

- impianto in valvole cardiache meningi e articolazioni (endocarditi, meningiti, ascessi renali, artriti settiche) o shock settico

QUADRI ISTOLOGICI DI INFIAMMAZIONE:

SIEROSA:

- effusioni pleuriche, pericardio o peritoneo
- Vesciche cutanee da ustione o da infezione virale

FIBRINOSA

- aperture grandi dell'endotelio: fibrinogeno.
- Tipico della pleurite, pericardite e peritonite.
- Segue FIBRINOLISI (risoluzione)
- o ORGANIZZAZIONE con FIBROSI (residui clinici spesso evolutivi)

PURULENTA O SUPPURATIVA

da batteri PIOGENI con raccolta di pus

ASCESSO raccolta di pus circoscritta in profondità dei tessuti. Fibroblasti ai margini indicano riparazione. Rischio setticemia

ULCERE

Perdita di materiale necrotico (locale)

- SOLO nei tessuti in contatto con l'esterno (cute, tratto genito - urinario, tratto gastroenterico)

- Fase acuta: Infiltrazione neutrofila e vasodilatazione
- Cronicizzazione: Fibroblasti proliferanti ai margini.

Cicatrizzazione, accumulo di macrofagi e plasmacellule

MANIFESTAZIONI SISTEMICHE DELL'INFIAMMAZIONE

RICADUTE SISTEMICHE DELL'INFIAMMAZIONE

SECREZIONE DI PROTEINE ED ORMONI

- PROTEINA C REATTIVA (CRP FEGATO)
- PROTEINA SIERICA A (SAA SERUM AMYLOID A)
- PROTEINA SIERICA P (SAP)
- VASOPRESSINA DIMINUISCE (riduzione volume liq)
- GLUCOCORTICOIDI (risposta allo stress)

RISPOSTE DEL SNA

- aumento pulsazioni e pressione, diminuzione sudorazione, vasocostrizione periferica

FEBBRE: pirogeni endogeni IL1, IL6 TNF α , IFN γ

ALTRO: brividi, sensazione di freddo, anoressia sonnolenza

Manifestazioni sistemiche dell'infiammazione

- leucocitosi - può essere neutrofila, eosinofila, o linfocitaria
- leucopenia - rara
- proteine di fase acuta – aumento non specifico di numerose proteine del siero
- aumento marcato della velocità di eritrosedimentazione (VES)
- febbre – segno clinico fondamentale dell'infiammazione
 - pirogeni endogeni: IL-1 e TNF-a

LEUCOCITOSI (da 15000 fino a 100000)

NEUTROFILA: infezioni batteriche

LINFOCITOSI mononucleosi rosolia altre virali

EOSINOFILA: asma, parassiti

LEUCOPENIA: virus, rickettsie protozoi, TBC avanzata infezioni in pazienti neoplastici

Neutrofili: 55-70%

NEUTROFILI

Viene evidenziata la percentuale di neutrofili presenti nell'intera massa sanguigna, la loro forma e la loro dimensione.

VALORI NORMALI: 55%-70%, per uomini e donne.

- Se esiste qualche anomalia nella forma e nella dimensione, viene segnalata dettagliatamente dal medico analista: per questa descrizione non esistono parametri standard, ogni medico descrive quanto vede e dà le indicazioni utili per ulteriori indagini.
- La diminuzione dei neutrofili può essere il segnale di molte malattie, che il medico deve poi individuare in base alla storia personale del malato e ai sintomi manifestati. Di seguito, sono indicati alcuni disturbi possibili:
 - infezioni batteriche (tifo, paratifo, brucellosi, tubercolosi)
 - infezioni virali (epatite, influenza, rosolia, morbillo, varicella, mononucleosi infettiva)
 - malattie del sangue
 - malnutrizione
 - alcolismo.
- L'aumento dei neutrofili può, come del resto la diminuzione, essere determinato da tantissime cause, tra cui le più frequenti sono: infezioni generalizzate o localizzate, provocate più di frequente da streptococchi e più raramente da altri batteri o da virus e funghi; assunzione di ormoni steroidei o litio; intossicazione da farmaci, quali clorpropamide, serotonina, digitale, acetilcolina.
- In gravidanza, durante il puerperio, dopo intensi sforzi fisici e nel periodo neonatale l'aumento dei neutrofili è considerato fisiologico, ossia naturale.

Basofili: 0.1-1%

BASOFILI

Viene evidenziata la percentuale di basofili nell'intera massa sanguigna.

VALORI NORMALI: 0%-1%, per uomini e donne.

- Una diminuzione dei basofili può essere dovuta a cure prolungate a base di preparati contenenti cortisone o progesterone, e talora si riscontra durante la gravidanza.
- Può anche essere il segnale di varie malattie, tra cui:
 - disturbi della tiroide
 - orticaria
 - asma
 - febbre da fieno.
- L'aumento dei basofili, che deve sempre essere messo in relazione con gli altri risultati (come del resto ogni singolo risultato) può essere dovuto a:
 - anemia
 - morbo di Hodgkin
 - diabete
 - tubercolosi
 - leucemia.

Eosinofili: 1-4%

EOSINOFILI

Viene evidenziata la percentuale di eosinofili presente nell'intera massa sanguigna.

VALORI NORMALI: 1%-4%, per uomini e donne.

- La diminuzione degli eosinofili è quasi sempre in relazione con una cura prolungata a base di preparati contenenti cortisone.
- Il loro aumento si riscontra in varie malattie, tra cui le più frequenti sono:
 - asma bronchiale
 - orticaria
 - febbre da fieno
 - allergia ai farmaci
 - malattie causate da parassiti
 - sciarattina
 - corea
 - polmoniti
 - malattie del sangue
 - artrite reumatoide
 - avvelenamenti
 - malattie dello stomaco e dell'intestino.

Linfociti: 25-35%

LINFOCITI

Viene evidenziata la percentuale di linfociti nell'intera massa sanguigna.
VALORI NORMALI: 25%-35%, per uomini e donne.

- La **diminuzione** dei linfociti, detta linfopenia, si riscontra in seguito alle cure a base di farmaci chemioterapici (contro i tumori) e cortisone.
- Può essere il segnale di varie malattie, tra cui:
 - morbo di Hodgkin
 - lupus eritematoso
 - alterazioni dei reni
 - Aids
 - scompenso cardiaco.
- L'**aumento** dei linfociti, detto linfocitosi, è fisiologico, ossia naturale nei bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 4 anni.
- Può essere il segnale di:
 - pertosse
 - mononucleosi infettiva
 - parotite (orecchioni)
 - varicella
 - morbillo
 - epatite virale
 - toxoplasmosi
 - infezioni croniche
 - sifilide
 - morbo di Addison
 - morbo di Crohn.

Linfociti atipici: 0

- La **presenza di linfociti atipici**, eventualmente segnalata, può essere dovuta a varie malattie, tra cui:
 - mononucleosi
 - epatite virale
 - parotite (orecchioni)
 - morbillo
 - cytomegalovirus
 - polmonite virale
 - pertosse
 - brucellosi
 - toxoplasmosi
 - sifilide.

Piastrine: 170.000-450.000

PIASTRINE (PLTS)

Viene evidenziato il numero delle piastrine (le cellule del sangue prodotte dal midollo osseo) presenti in un millimetro cubo di sangue.

VALORI NORMALI: 150.000-500.000 per millimetro cubo, per uomini e donne.

- La **diminuzione** del numero delle piastrine, detta trombocitopenia, si riscontra in seguito a trasfusioni di sangue, oppure dopo una cura prolungata a base di particolari farmaci, quali antibiotici, barbiturici, diuretici, sulfamidici, ipocicemizzanti. Può inoltre essere il segnale di varie malattie organiche, tra cui:
 - anemia
 - carenza di vitamina B12 e acido folico
 - mononucleosi infettiva e altre infezioni virali
 - leptospirosi
 - linfomi
 - malaria
 - rigetto del rene in seguito a trapianto
 - ipertroidismo
 - porpora
 - endocardite batterica (per esempio, conseguente a un'infezione da streptococco)
 - tifo
 - scarlattina.
- L'**aumento** del numero delle piastrine, definito trombocitosi, può essere conseguenza della prolungata assunzione di preparati a base di vitamina B12 e acido folico, oppure può essere in relazione con lo svolgimento di un'intensa attività sportiva o con la gravidanza: in questi due casi è considerato fisiologico, ossia naturale e quindi non significativo dal punto di vista medico. Può, però, essere segno di una delle seguenti malattie:
 - morbo di Crohn
 - anemia emolitica
 - tumore.

<http://www.crinova.it/Salute/Salute.htm>

FEBBRE

Pirogeni endogeni: IL-1, INTERFERON, IL-6, TNFalfa

raggiungono l'ipotalamo:

- attraversano regioni prive di barriere ee
- oltrepassano l barriera ee (trasporto
- trasmettono segnali attraverso il vago
- stimolano rilascio di mediatori (NO, PGE) attivando i vasi cerebrali

-ipotalamo anteriore-posteriore-centri vasopressori

Proteine la cui concentrazione aumenta

sistema del complemento

- C3
- C4
- C9
- fattore B
- inibitore di C1
- C4b-binding protein
- lectina che lega il mannosio

proteine di trasporto

- ceruloplasmina
- aptoglobina
- emopessina

anti-proteasi

- inibitore $\alpha 1$ delle proteasi
- $\alpha 1$ anti-chitotripsina
- inibitore della tripsina della secrezione pancreaticca
- inibitori della tripsina inter-

sistema della coagulazione e

fibrinolitico

• fibrinogeno

• plasminogeno

• attivatore tissutale del

plasminogeno

• urochinasi

• protein S

• vitronectina

• inibitore dell'attivatore del

plasminogeno-1

Proteine la cui concentrazione aumenta

partecipanti alla risposta infiammatoria

- fosfolipasi A₂ di secrezione
- proteina che lega il lipopolisaccaride
- antagonista del recettore di IL-1
- granulocyte colony-stimulating factor

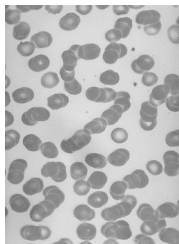
altre

- proteina C-reattiva
- proteina sierica A dell'amiloide
- glicoproteina acida- α_2
- fibronectina
- ferritina
- angiotensinogeno

Proteine la cui concentrazione diminuisce

- albumina
- transferrina
- transtiretina
- α_2 -HS glicoproteina
- α -fetoproteina
- thyroxine-binding globulin
- insulin-like growth factor I
- fattore XII

Aumento della velocità di eritrosedimentazione



↑ di fibrinogeno

formazione di *rouleaux*

↑ della VES

Manifestazioni sistemiche dell'infiammazione

- shock - più comune in corso di setticemia (batteri in circolo) da Gram-negativi, sebbene può presentarsi in corso di batteriemia da Gram-positivi
 - lipopolisaccaride (LPS o endotossina) dei Gram-negativi produce i segni dello shock quando iniettato in animali da esperimento
 - TNF- α produce una sindrome simile

Principi della terapia antinfiammatoria

- la terapia per la febbre e l'infiammazione è diretta all'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico (aspirina, FANS, cortisone)
- la terapia per lo shock è centrata al reintegro dei liquidi ed alla scelta di antibiotici appropriati
- terapie sperimentali per lo shock che utilizzano anti-TNF- α ed altri anticorpi diretti verso le citochine si sono dimostrate, finora, inefficaci a migliorare la sopravvivenza

FANS

1. Salicilati: acido acetilsalicilico (ASA, Aspirina), diflunisal, benorilate
2. Derivati dell'acido anilacetico: ibufenac, diclofenac, indometacina, sulindac, ketorolac
3. Derivati dell'acido anilpropionico: ibuprofene, naprossene, ketoprofene, fenoprofene, flurbiprofene
4. Derivati fenamati: acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido niflumico
5. Non-acidi: paracetamolo (acetaminofene), metamizolo
6. "Oxicami": piroxicam, meloxicam, sudoxicam, tenoxicam, lornoxicam, cinnoxamicam
7. Anilsolfonammidi: nimesulide
8. FANS Cox-2 selettivi: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
9. Enzimi proteolitici ad attività antinfiammatoria: bromelina, serratiopeptidasi, seaproses

FANS

1. Salicilati: acido acetilsalicilico (ASA, Aspirina), diflunisal, benorilato
2. Derivati dell'acido arilacetico: ibufenac, diclofenac, indometacina, sulindac, ketorolac
3. Derivati dell'acido arilpropionico: ibuprofene, naprossene, ketoprofene, fenoprofene, flurbiprofene
4. Derivati fenamici: acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido niflumico
5. Non-acidi: paracetamolo (acetaminofene), metamizolo
6. "Oxicami": piroxicam, meloxicam, sudoxicam, tenoxicam, lomoxicam, cinnoxican
7. Anilidofonamidi: nimesulide
8. FANS Cox-2 selettivi: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib
9. Enzimi proteolitici ad attività antiinfiammatoria: bromelina, serratiopeptidasi, seaproses