

# Inflammatione cronica

**Cronicizzazione di un processo infiammatorio conseguente alla persistenza dello stimolo lesivo.**

Può verificarsi nei seguenti casi:

- **Infezione persistente** da microrganismi difficilmente eliminabili (micobatteri, HCV, Treponema pallidum, funghi, parassiti)
- **Persistenza di sostanze tossiche** esogene (silice, asbesto, corpi estranei) o endogene (es. acido gastrico, acido urico)
- **Malattie auto-immuni** (Artrite reumatoide, Sclerosi multipla) con produzione di autoanticorpi, o **auto-infiammatorie** (patologie genetiche che si manifestano con attacchi febbrili accompagnati da infiammazione localizzata a diversi organi)

## ACUTE INFLAMMATION

Innate Immunity

Stimulus



Immune helper cells do their job of healing



End stimulus/ Healing

## CHRONIC INFLAMMATION

Adaptive Immunity

Ongoing Stimulus

Immune helper cells try to do their job of healing but ongoing stimulus results in more cell recruitment, increased inflammation, and changes to cells

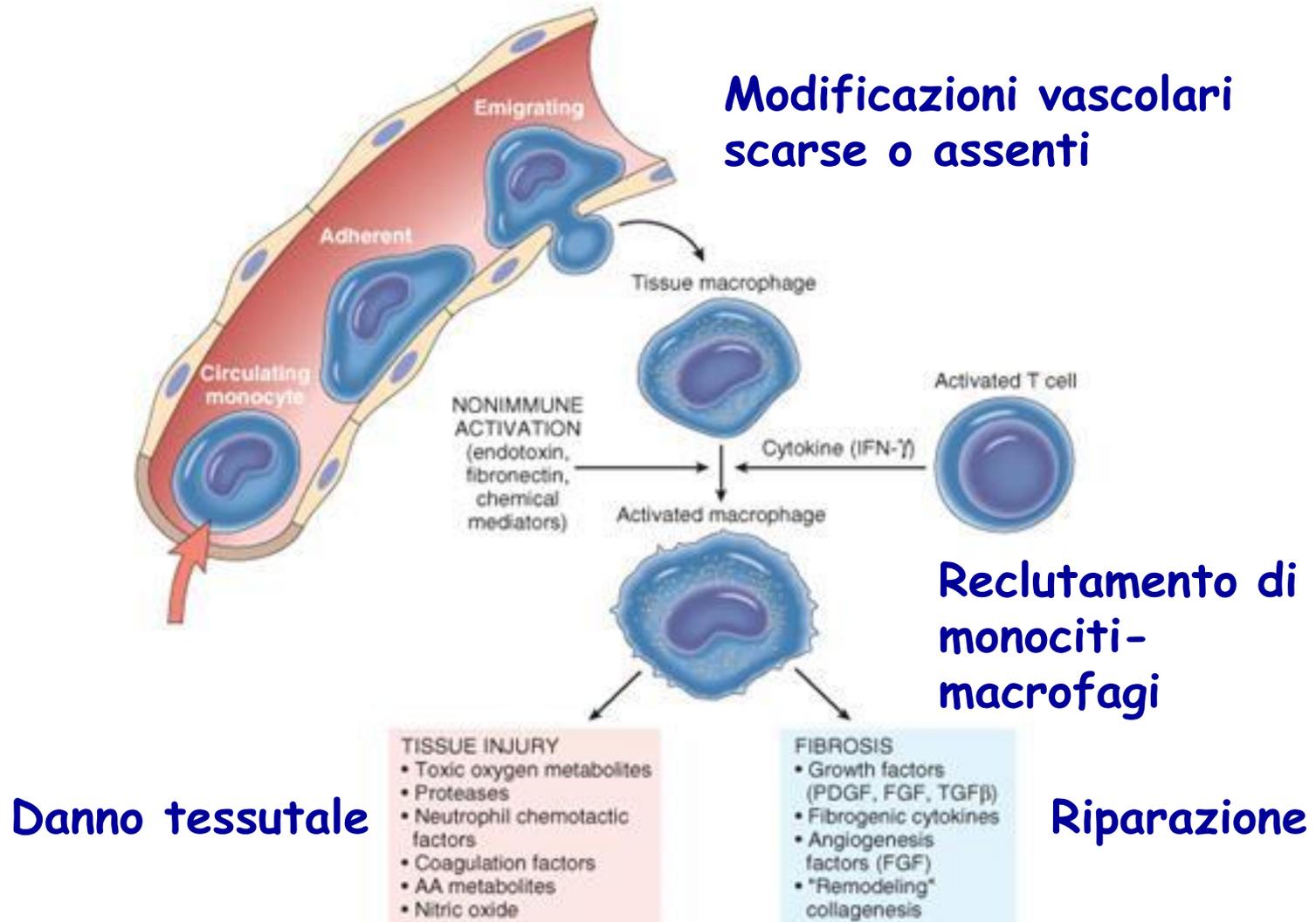
Repetitive cycle  
Increased disease

# Eventi della infiammazione cronica

1. **richiamo ed attivazione di cellule mononucleate** (monociti, **macrofagi**, linfociti e plasmacellule)
2. **distruzione tissutale** per rilascio dei prodotti dei macrofagi nel tentativo di distruggere l'agente estraneo
3. **riparazione**: sostituzione delle cellule parenchimali distrutte con tessuto fibroso

# Chronic Inflammation

The roles of activated macrophages in chronic inflammation.

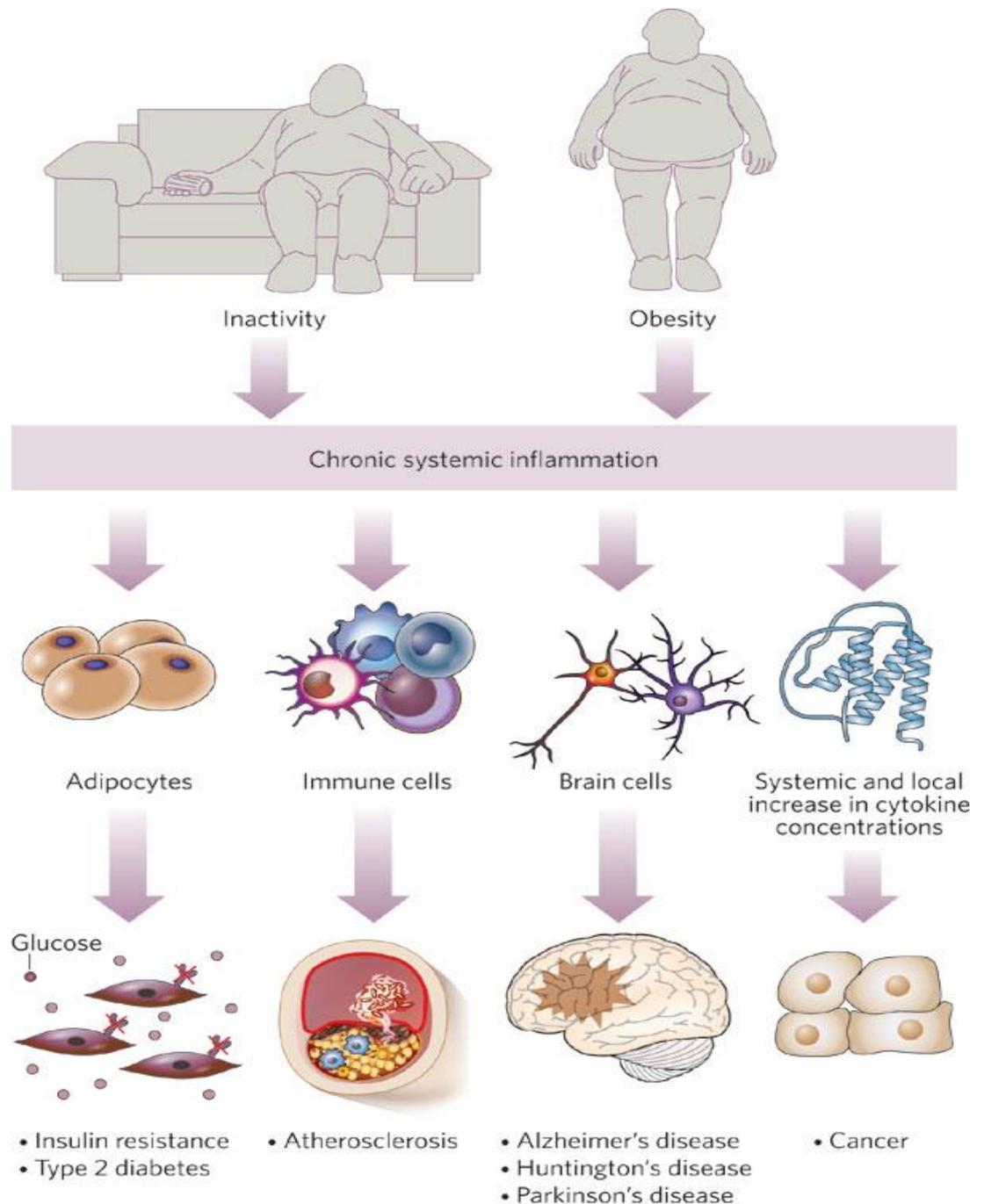


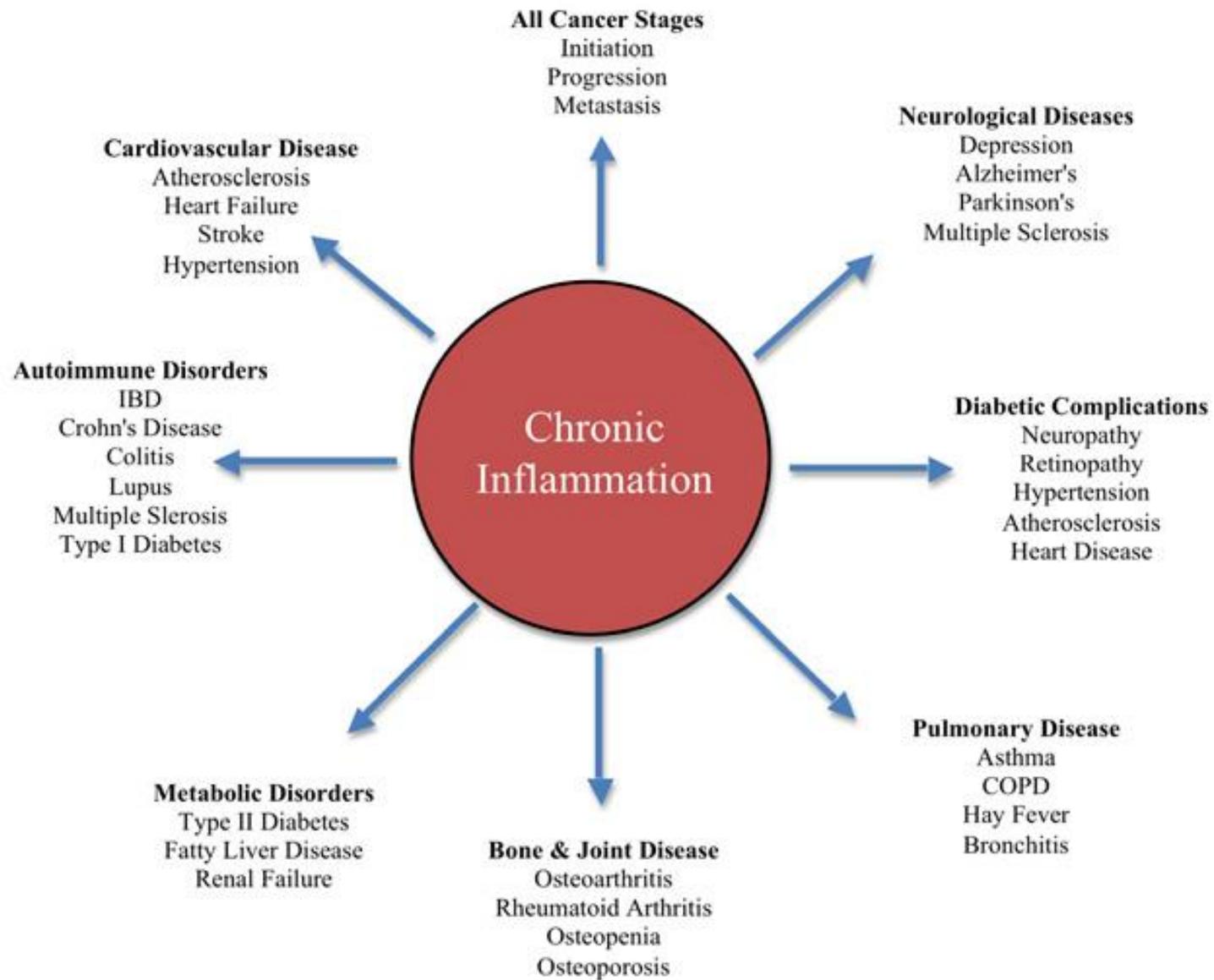
# Ruolo centrale dei macrofagi

I **macrofagi** sono i protagonisti principali della infiammazione cronica e la loro attivazione può avvenire in due diversi modi:

- **Non immune: endotossine** (es. LPS) e altre molecole agiscono direttamente sul monocita-macrofago senza l'intervento del sistema immunitario specifico.
- **Immune: i linfociti T** attivati dal contatto con l'antigene agiscono reclutando il macrofago principalmente via produzione di IFN- $\gamma$ .

**L'infiammazione  
cronica come  
condizione  
sistemica  
estremamente  
dannosa per  
l'intero  
organismo**





# Esistono due tipi di infiammazione cronica

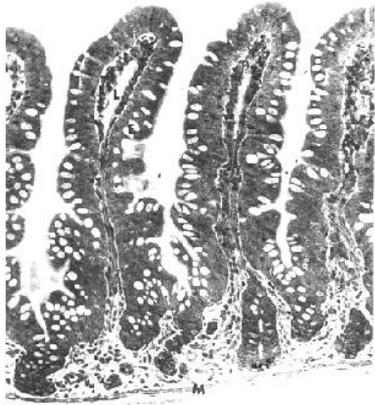
**1. Infiammazione cronica  
interstiziale**

**2. Infiammazione cronica  
granulomatosa**

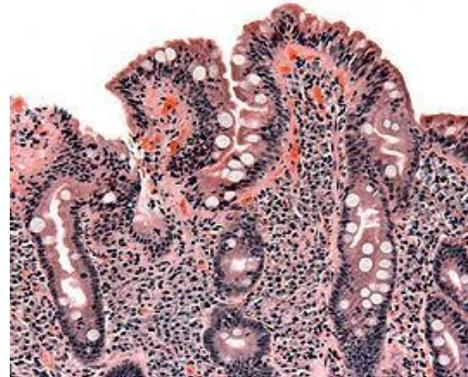
# 1. Infiammazione cronica interstiziale

- **Infiltrazione di un tessuto da parte di cellule mononucleate, distruzione tessutale e contemporaneo processo riparativo.**
- Porta a **fibrosi** con ridotta funzionalità dell'organo
- **In molti casi la fase cronica è preceduta da una risposta infiammatoria acuta:** la mancata rimozione dello stimolo porta poi alla cronicizzazione della reazione infiammatoria.
- Si può verificare inoltre una condizione di **infiammazione cronica attiva** nel caso sia presente anche un **infiltrato infiammatorio acuto**

# 1. Infiammazione cronica interstiziale



VILLI  
INTESTINALI



Mucosa intestinale  
normale



Malattia celiaca

Artrite reumatoide



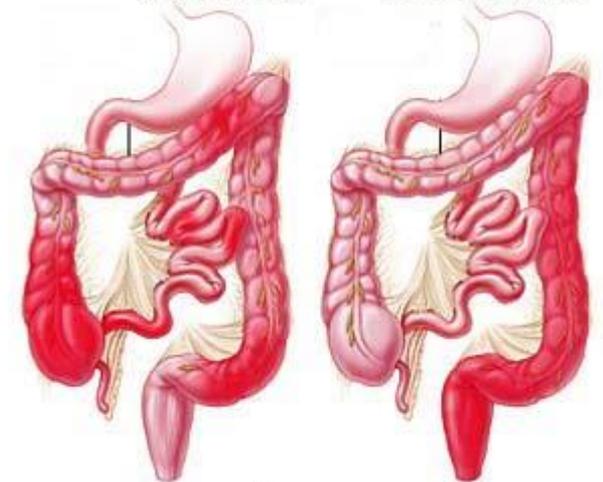
Sclerodermia



Idrosadenite suppurativa

Malattia di Crohn

Rettocolite ulcerosa



Inflammatory  
bowel disease

# 1. Infiammazione cronica interstiziale

## **Complicanze:**

Fibrosi

Iperplasia rigenerante

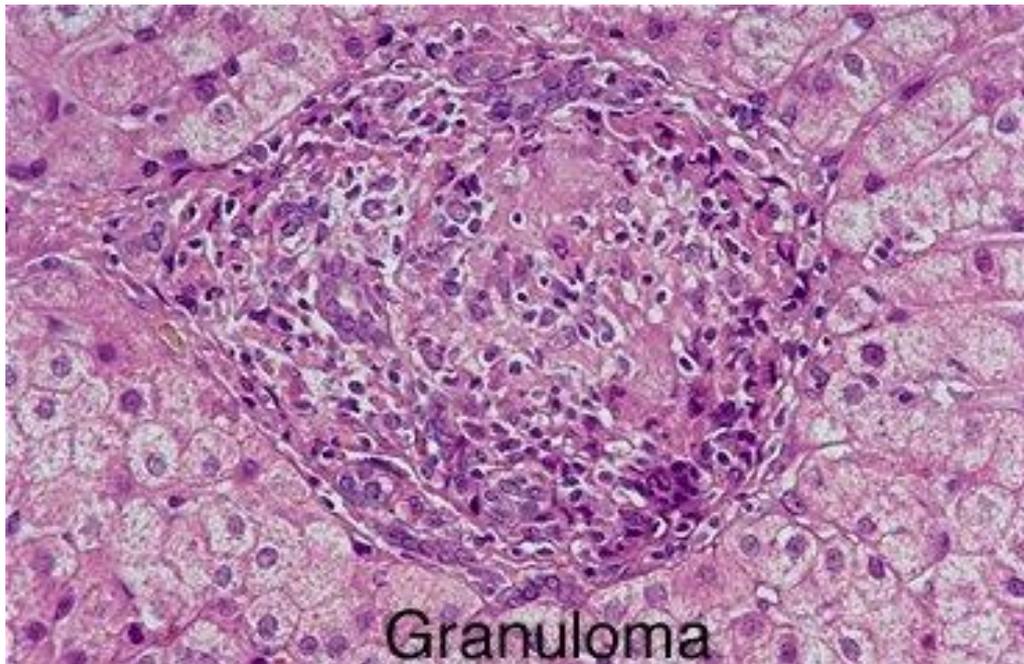
Metaplasia

Displasia

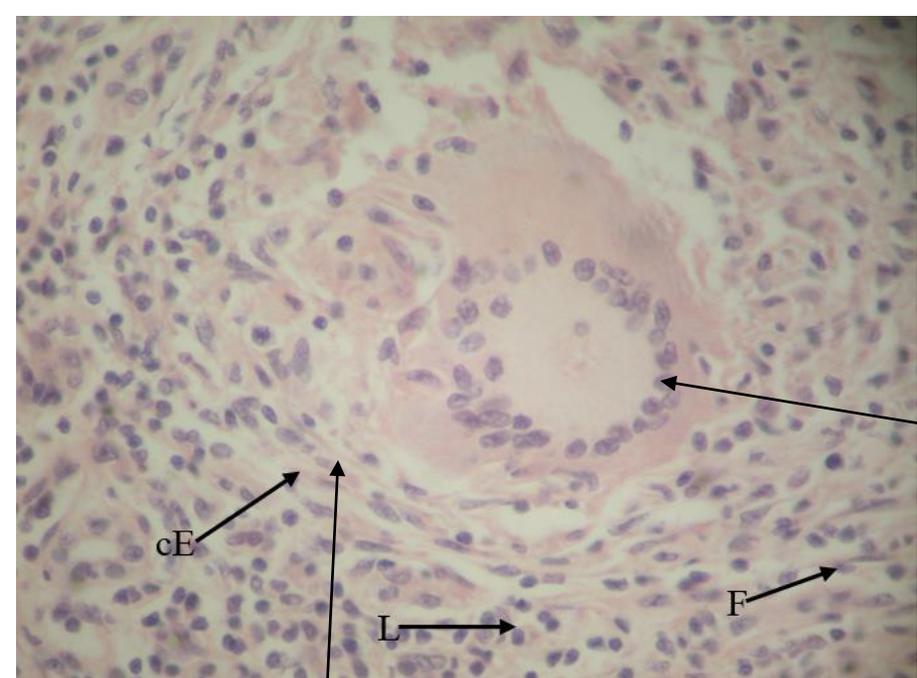
Neoplasia

## 2. Infiammazione cronica granulomatosa

Un **granuloma** è un'area focale di infiammazione cronica contenente **cellule epitelioidi** (macrofagi attivati con prevalente attività esocitica) circondate da linfociti, plasmacellule e fibroblasti.



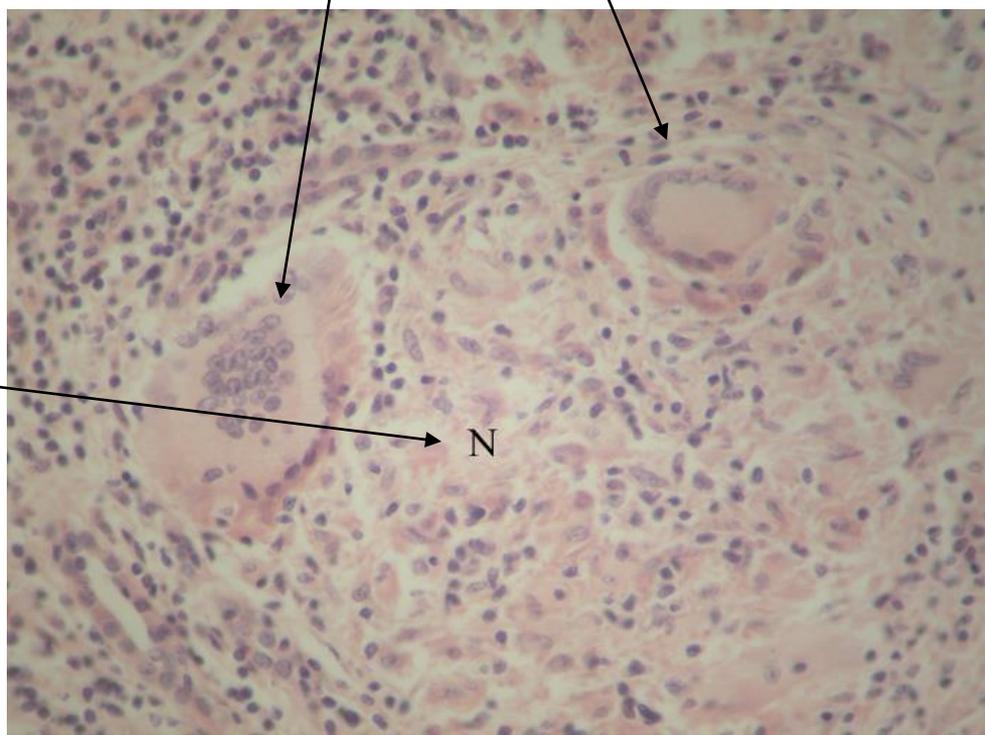
In alcuni tipi di granulomi compaiono **cellule giganti** (cellule plurinucleate derivate dalla fusione di più macrofagi) ed **estesi fenomeni necrotici**



**Cellule giganti multinucleate**

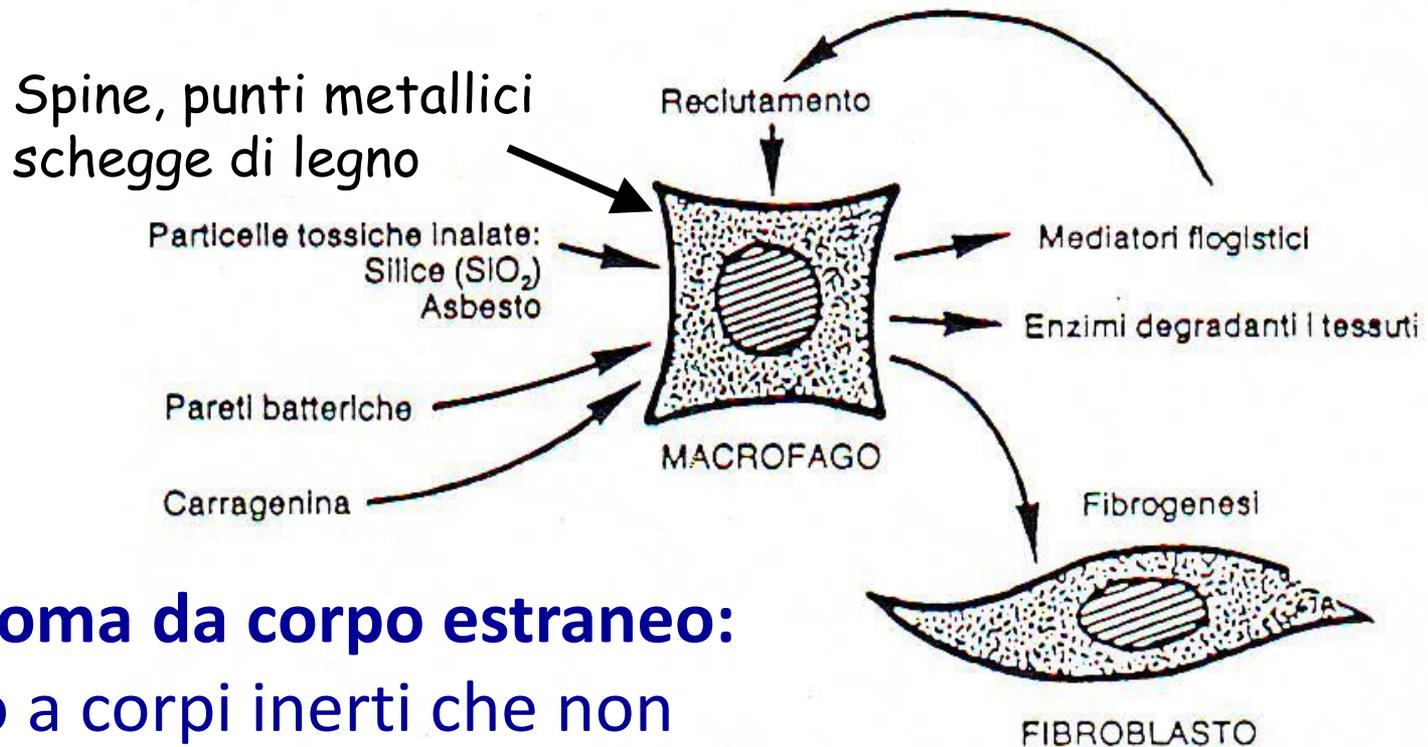
**Cellule epitelioidi**

**Area di necrosi**



N

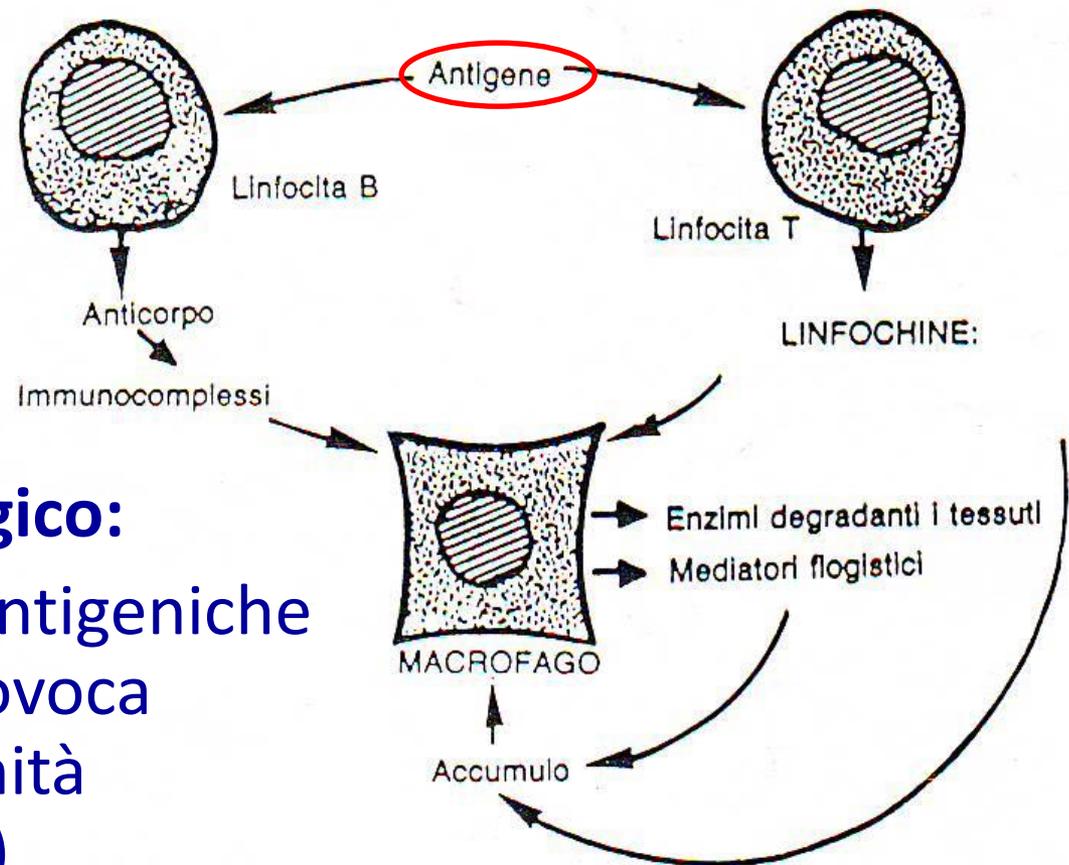
## 2. Infiammazione cronica granulomatosa



### **Granuloma da corpo estraneo:**

Dovuto a corpi inerti che non provocano attivazione del sistema immunitario specifico

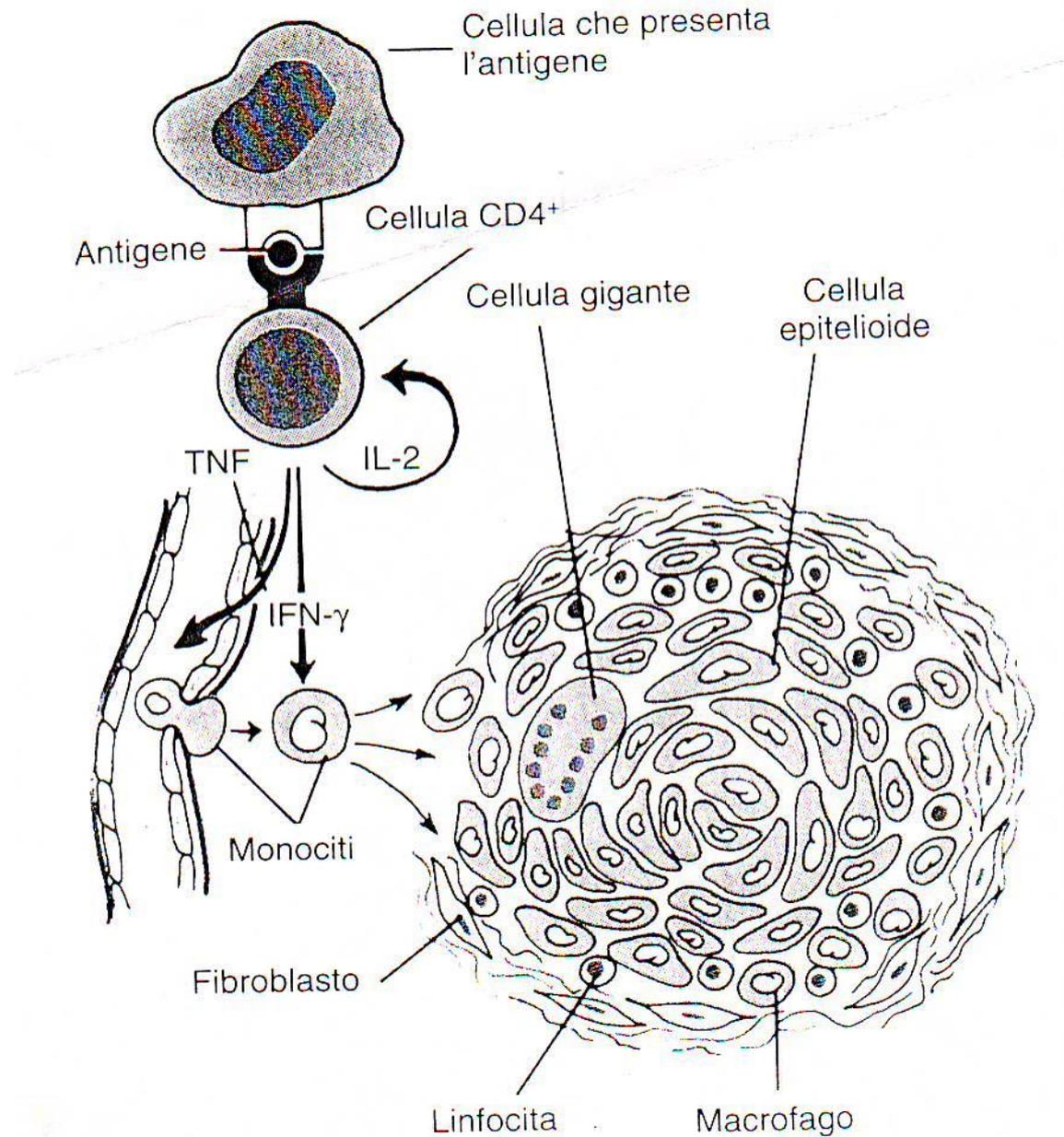
## 2. Infiammazione cronica granulomatosa



### Granuloma immunologico:

presenza di particelle antigeniche (per es. batteri) che provoca l'intervento dell'immunità specifica (linfociti T e B).

# Formazione di un granuloma immunologico



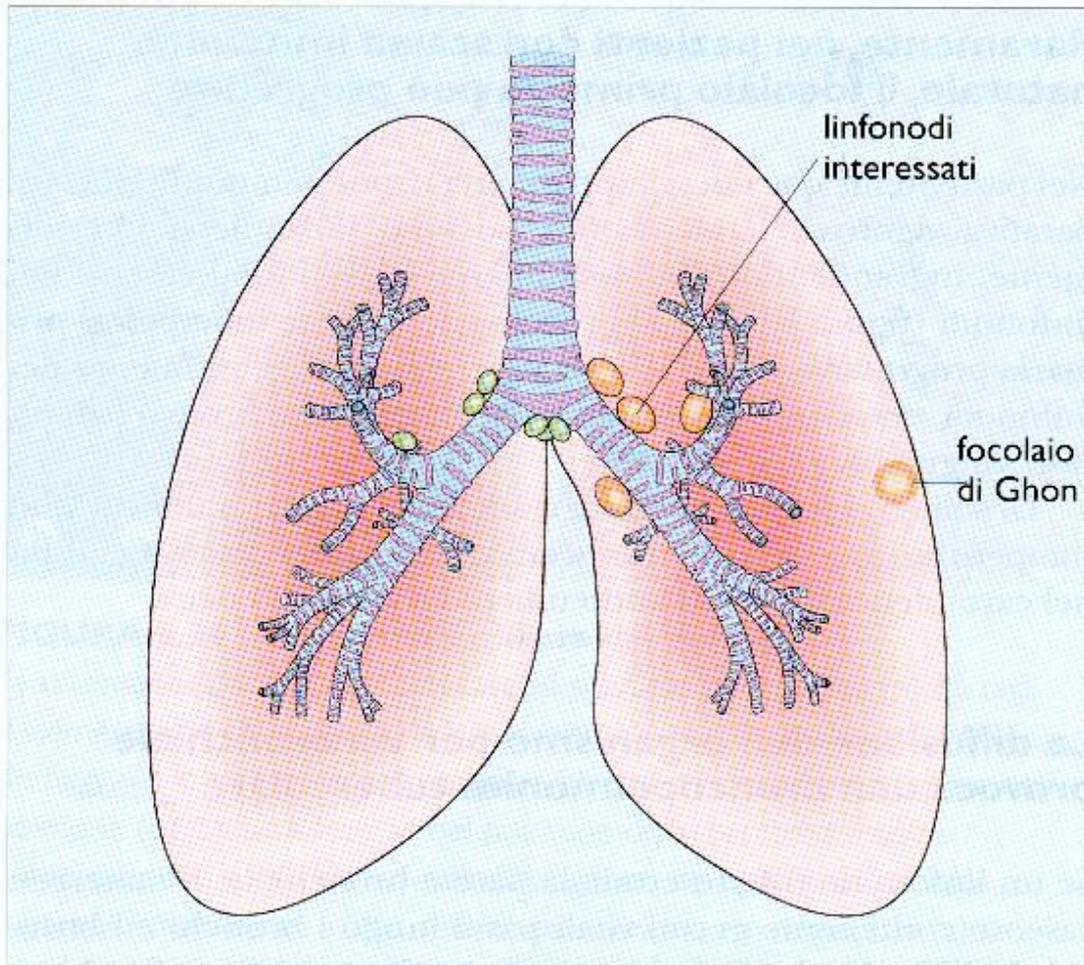
## Caratteristiche dei principali granulomi immunologici

- **Mycobacterium tuberculosis:** i granulomi (**tubercoli**) si formano nel polmone o in qualsiasi organo infetto. Il tubercolo va facilmente incontro a necrosi caseosa. Se la necrosi interessa più tubercoli vicini si formano delle cavità chiamate “caverne”. Il materiale necrotico può essere eliminato attraverso i bronchi con contemporanea emorragia (emottisi). La guarigione avviene per cicatrizzazione, spesso accompagnata da calcificazione
- **Treponema pallidum:** la sifilide primaria e la secondaria si manifestano localmente con formazione di roseole a livello di cute e mucose. La sifilide terziaria costituisce la forma cronica con presenza di granulomi chiamati **gomme** che presentano necrosi gommosa.
- **Mycobacterium leprae:** la lebbra può evolvere in due forme cliniche: lepromatosa, caratterizzata da granulomi (**lepromi**), e tubercoloide, caratterizzata da lesioni dei nervi periferici. Il leproma è costituito da cellule giganti contenenti microrganismi, cellule epitelioidi, linfociti, plasmacellule. Raramente va incontro a necrosi

# Tubercolosi primaria

- Inalazione del *Mycobacterium tuberculosis* (M) e localizzazione in una regione sub-pleurica del polmone
- Fagocitosi da parte dei macrofagi tessutali → resistenza alla fagocitosi → il M persiste all'interno dei macrofagi
- Trasporto del M. da parte dei macrofagi ai linfonodi satelliti ai quali si estende l'infezione
- Dopo tre settimane si sviluppa una **risposta immunitaria cellulo-mediata (linfociti T)**:
  - **linfociti CD4+ Th1**: produzione di IFN- $\gamma$  → attivazione dei macrofagi → **formazione del granuloma** (tubercolo)
  - **linfociti CD8+** uccidono i macrofagi infetti → **necrosi caseosa** del granuloma che ha la funzione di controllare l'infezione: i M. crescono difficilmente nell'ambiente acido, povero di cellule e di O<sub>2</sub>.

# Tubercolosi primaria



**FIGURA 5.20** Evoluzione primaria della TBC polmonare.

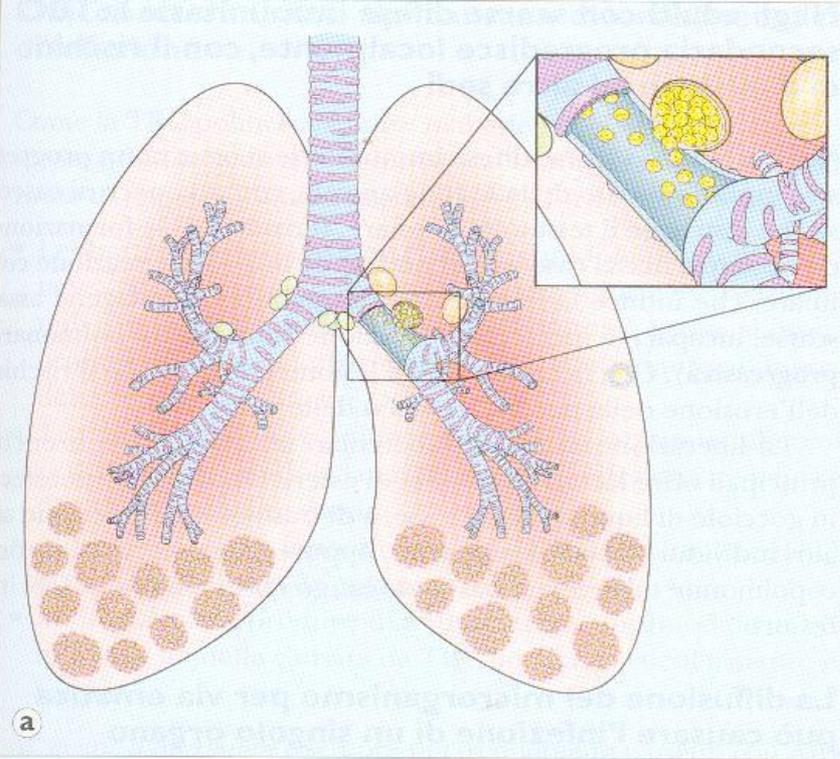
Il focolaio periferico di Ghon e i linfonodi peribronchiali ingranditi costituiscono il **complesso primario**. L'esito abituale è la guarigione per fibrosi progressiva che circonda la necrosi caseosa.

## Complesso primario

- Localizzazione del M. nel focolaio periferico di Ghon e nei linfonodi peri-bronchiali → formazione di granulomi con necrosi caseosa.

Nei soggetti in buona salute:

- il M. viene eliminato → guarigione con fibrosi e calcificazione del granuloma (cicatrice fibrocalcifica).
- Batteri vivi quiescenti possono però rimanere all'interno del focolaio primario guarito (*tubercolosi latente*).

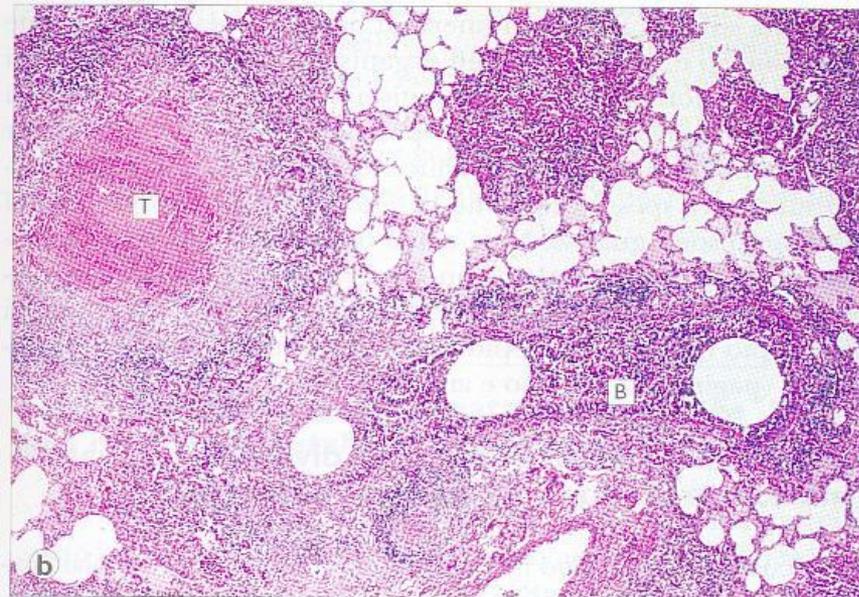


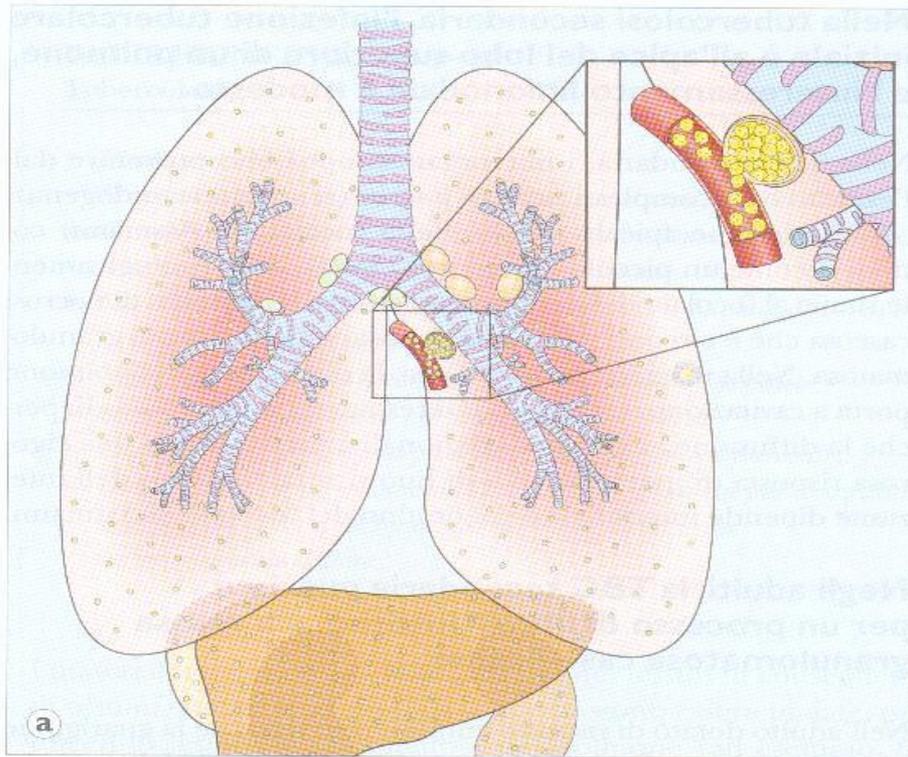
- Nei neonati, nei bambini e nei soggetti immunodepressi si può verificare la progressiva diffusione dell'infezione.

- I granulomi caseosi dei linfonodi possono ingrandirsi provocando:

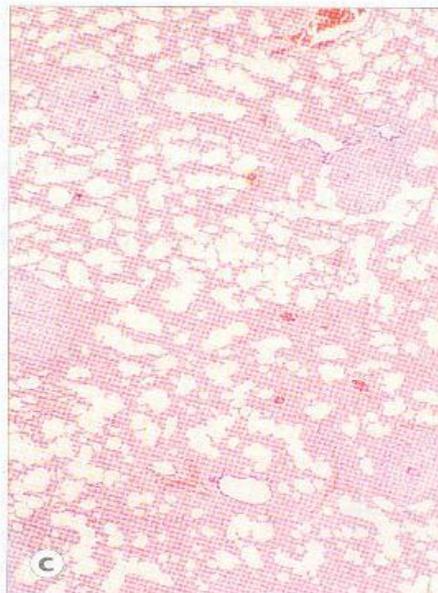
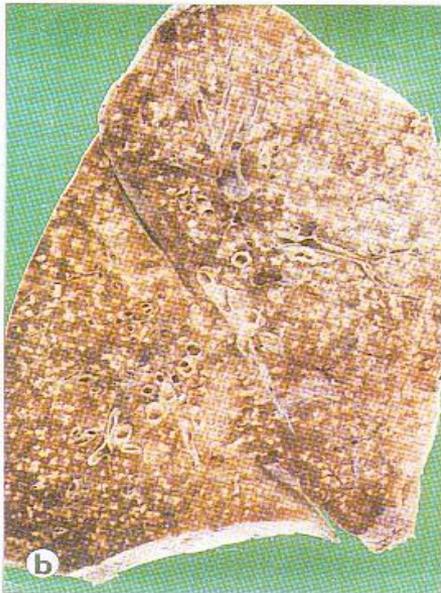
1. erosione della parete di un bronco:

**disseminazione per via bronchiale che provoca broncopolmonite tubercolare (tisi galoppante)**





- I granulomi caseosi dei linfonodi possono ingrandirsi provocando:
  2. Erosione di un vaso sanguigno: disseminazione per via ematica che provoca tubercolosi miliare (formazione di numerose lesioni di colore bianco-giallastro con necrosi caseosa centrale e danno esteso a diversi tessuti)



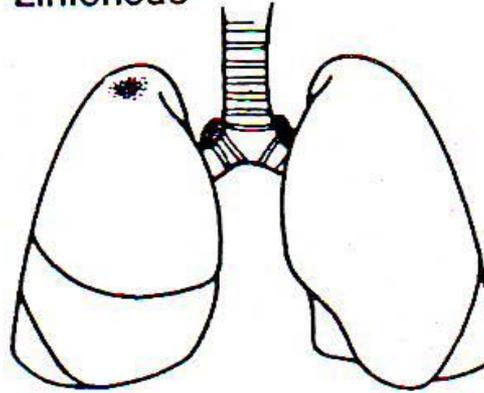
# Tubercolosi secondaria

- In un soggetto guarito dalla TBC primaria si può verificare:
  - **reinfezione esogena** dall'esterno
  - **reinfezione endogena** dai complessi primari calcificati, in seguito a immunodepressione
- I M. si localizzano agli apici polmonari formando il complesso di Assmann, simile al focolaio di Ghon;
- A causa del precedente contatto con il M. (**sensibilizzazione**) i fenomeni sono più intensi rispetto alla tubercolosi primaria (**reazione di ipersensibilità di IV tipo**). Compare perciò necrosi caseosa-colliquativa che può provocare rottura del granuloma (**cavitazione**)
- Nell'adulto con risposta immunitaria adeguata il focolaio di Assmann può guarire con la stessa modalità del focolaio di Ghon.
- **Nei soggetti con risposta immunitaria ridotta** il focolaio di Assmann si ingrandisce con distruzione del parenchima polmonare (cavitazione) (*tubercolosi polmonare progressiva*), con rischio di erosione della parete dei bronchi o dei vasi.

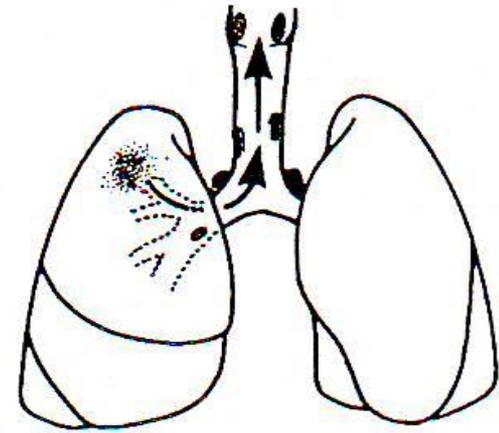
# Tubercolosi secondaria

La diffusione dei M.  
per via bronchiale  
permette la  
disseminazione ad  
altre sedi del polmone  
o alle vie aeree  
superiori (tubercolosi  
endobronchiale e  
endotracheale) ed il  
rilascio così del M in  
gocce di aerosol  
(tubercolosi aperta)

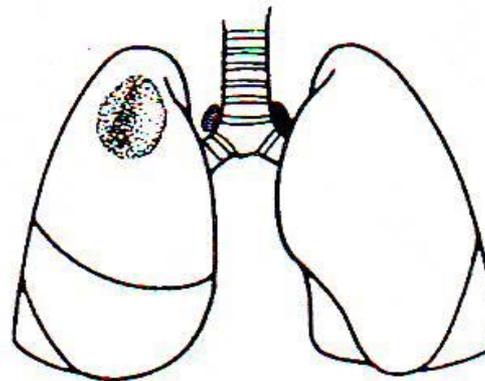
Linfonodo



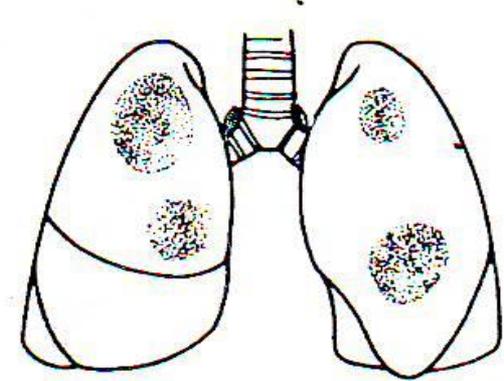
Apicale localizzata



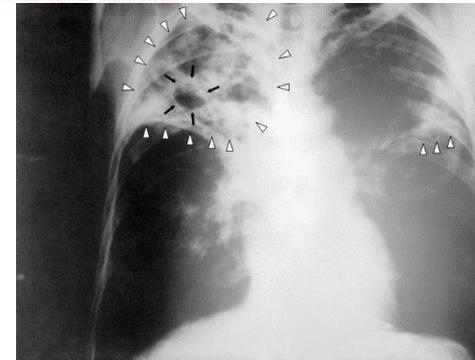
Endobronchiale,  
endotracheale



Cavitaria



Avanzata



# **Tubercolosi secondaria**

**La diffusione dei M.  
per via ematica può  
provocare**

- **tubercolosi  
miliare**
- **localizzazione in  
alcuni organi  
(rene, ghiandole  
surrenali,  
encefalo,  
meningi, ossa)  
(tubercolosi  
d'organo isolato).**