

N.B. Info prese dal capitolo 5 del Covelli. Vi consiglio comunque di leggere anche il libro.

Inflammatione cronica.

I processi infiammatori cronici sono caratterizzati da una risposta a lenta evoluzione e a lunga durata, nella quale è importante la componente cellulare, costituita da macrofagi, linfociti e plasmacellule (ISTOFLOGOSI).

La loro origine può essere:

1. Evoluzione di infiammazioni acute. In tal caso si verifica un cambiamento della popolazione cellulare e l'agente eziologico scatenante è dato da microrganismi particolarmente resistenti all'eliminazione da parte del sistema immunitario come *M. Tuberculosis*.
2. Ab initio. Può essere causata sia da agenti biologici che fisico-chimici come corpi estranei. In particolare nel caso dei batteri la capacità di sopravvivere alla clearance immunitaria porta alla creazione di un nuovo equilibrio patologico che con dinamiche molto lente può alterare l'organismo.

In entrambe le modalità di insorgenza le infiammazioni croniche, che dipendono dall'equilibrio tra sistema immunitario e resistenza del patogeno all'eliminazione, conducono a fenomeni riparativo-coagulativi che alterano la funzionalità tissutale.

CLASSIFICAZIONE IN 4 TIPOLOGIE:

1. **FIBROSE**. Sono caratterizzate dall'iperproduzione di connettivo con tendenza alla sclerosi. Le lesioni fibrose tendono a infiltrarsi nel tessuto, e presentano oltre all'abbondante presenza di **macrofagi** anche una peculiare proliferazione di **fibroblasti** che tende a circoscrivere la lesione e a riparare il tessuto danneggiato. Quando il processo colpisce organi con parenchimi molto differenziati come fegato può causare **atrofia** e perdita di funzione mentre se colpisce le articolazioni causa **irrigidimento**.
2. **SIEROSE**. Processi infiammatori a carico delle membrane sierose e della sinovia che causano lento accumulo di essudato sieroso nelle rispettive cavità rivestite.
3. **PURULENTE**. Si parla di "ascessi freddi" perché non si riscontra rubor e calor.
4. **GRANULOMATOSE**. Caratterizzate da granulomi, cioè formazioni rotondeggianti che possono arrivare a 1-2 mm di diametro in cui le cellule sono disposte concentricamente attorno al focolaio flogistico.

Sulla base del meccanismo patogenetico

si possono identificare granulomi **immunologici** (da ipersensibilità verso vari antigeni; l'agente eziologico può essere noto- Tuberculosis, Lebbra, Sifilide, ecc.- o ignoto- sarcoidosi, morbo di Chron) e **non immunologici** (da corpo estraneo attivo, come il silice, o inattivo, come

il talco).

I granulomi di tipo infettivo-immunologico implicano un accumulo di fibroblasti e fibrosi con elevato accumulo di **cellule linfocitarie**. In entrambi i granulomi importanti sono i macrofagi e le citochine da essi prodotte, in particolare **IL-1** innesca il granuloma, **IL-2** ne aumenta le dimensioni e **TNF** lo mantiene nel tempo.

La persistenza dello stimolo flogogeno, dell'accumulo cellulare e dell'ipersecrezione di citochine possono portare, oltre che alla formazione del granuloma, anche alla **necrosi** del sito infiammatorio (**fenomeno di Koch**, legato alla produzione di TNF-beta).

Talvolta alcuni granulomi possono svilupparsi anche in caso di fenomeni **autoimmunitari**.

DAL PUNTO DI VISTA MORFOLOGICO si identificano:

-**Forme aspecifiche**(quando i granulomi riscontrati hanno eziologia e morfologia differente)

-**Forme specifiche**(quando il reperto istopatologico è caratteristico per ogni agente patogeno). I più comuni tra gli specifici sono:

Granuloma tubercolare.

Di tipo immunologico, causato da *M. Tuberculosis*, presenta un processo evolutivo graduale, in cui si verifica, dopo alcune ore, la migrazione di neutrofili che fagocitano il batterio, e nelle 24 ore successive anche di monocitiche fagocitano sia i batteri extracellulari che quelli nei neutrofili. I batteri possono comunque sopravvivere e replicarsi nei macrofagi causandone la trasformazione in **cellule epitelioidi giganti**. Queste possono fondersi tra loro formando **cellule giganti multinucleate di Langerhans** situate di solito al centro del granuloma, e rivestite da cellule epitelioidi e da un monostato di cellule linfocitarie che lo separa dal tessuto sano. A questo punto, il granuloma può andare incontro a **necrosi caseosa**: il diminuito apporto ematico causa ischemia e necrosi prima della porzione centrale, poi del resto del granuloma, con accumulo di materiale amorfo e detriti cellulari che possono essere digeriti da enzimi litici e contengono i bacilli acido-resistenti, ancora in grado di moltiplicarsi e diffondersi nell'organismo. La necrosi caseosa è presente anche nel granuloma luetico (sifilide), ma non in quello della sarcoidosi.

Granuloma della lebbra.

La sua formazione è mediata dai linfociti T, in particolare quelli CD4+, che sono stati ritrovati al centro, con funzione di reclutare e attivare macrofagi e linfociti T CD8+ in periferia. A seconda della forma di lebbra si ha una diversa tipologia di granuloma: nella **lebbra tubercoloide** si ha un intenso infiltrato linfocitario con cellule epitelioidi e pochi microrganismi che si manifesta con la

presenza di placche ipopigmentate; nella **lebbra lepromatosa**, si ha abbondanza di microbi e macrofagi con scarsità di linfociti.; la **lebbra borderline** presenta caratteristiche intermedie.

Granuloma luetico(sifilide)

Le lesioni di tipo granulomatoso nella sifilide si manifestano nella terza fase della malattia a seguito della diffusione massiva del *Treponema Pallidum*. Il granuloma è costituito da una zona centrale non vascolarizzata, che ad opera di enzimi idrolitici va incontro a liquefazione formando una sostanza simile alla gomma fluida(**necrosi colliquativa**) e da una zona periferica che in posizione pervasale presenta infiltrati di linfociti e plasmacellule(**arterite pervasale**)

Sarcoidosi

Di tipo immunologico, a eziologia sconosciuta, il granuloma presenta una zona centrale piena di **sostanza ialina** circondata da cellule giganti, che contengono i **corpi asteroidi**, e da cellule epitelioidi. Non presenta fenomeni di necrosi ma tende a dare estesa fibrosi del tessuto colpito. Il **test di Kvein** consiste in un'iniezione intradermica di tessuto sarcoideo proveniente da milza o linfonodi, che dopo 6-8 settimane induce formazione di granuloma nodulare nel sito dei pazienti, se sono affetti.

Altri granulomi immunologici o allergici.

La **LEISHMANIOSI CUTANEA** diffusa è caratterizzata da granulomi con macrofagi parassitati.

Il **granuloma da berillio** si sviluppa come reazione di ipersensibilità ritardata a tale metallo mediata da linfociti T.

La **granulomatosi di Wegener** è caratterizzata dalla triade clinica artrite, glomerulonefriti e sinusite mediata da immunocomplessi circolanti.

La **sindrome di Churg-Strauss** è una vasculite granulomatosa necrotizzante con cospicua infiltrazione eosinofila e deposizione di immunocomplessi.

Vi sono poi granulomi NON immunologici:

-**Granuloma da corpo estraneo**. Vi è **assenza di linfociti** nella sede delle lesioni che si formano quando i macrofagi non sono capaci di digerire il materiale inorganico. Evolve da un processo infiammatorio acuto e presenta al centro del granuloma neutrofili, macrofagi e cellule giganti mentre alla periferia si assiste a una proliferazione fibroblastica che fa evolvere il granuloma verso la **fibrosi** con segregazione del corpo estraneo.

Tipici granulomi d corpo estraneo sono quelli prodotti negli alveoli polmonari da polveri di carbone, silice, o filamenti di amianto.

ASPETTI CITOLOGICI

In tutte le lesioni infiammatorie croniche vi sono degli aspetti istologici comuni:

-Infiltrazione di **monociti** richiamati in situ da chemochine, che vanno incontro a intensa proliferazione sotto lo stimolo di citochine. La proliferazione è necessaria per compensare la morte dei macrofagi nel sito infiammatorio.

-**Cellule epitelioidi**, derivano dai macrofagi, hanno un citoplasma sviluppato che le fa assomigliare a cellule epiteliali.

-**Cellule giganti multinucleate**, distinte in quelle di Langerhans, tipiche dei granulomi immunologici, con nuclei disposti in periferia, e quelle da corpo estraneo, con i nuclei in posizione centrale.

-**Linfociti e plasmacellule** disposti attorno ai vasi o ai margini delle zone di necrosi.

-**Fibroblasti in attiva proliferazione**, che per eccessiva produzione di collagene e GAGs possono causare fibrosi o dilatazione dell'intima delle arterie.