

L'INFIAMMAZIONE

Giorgio Galanti

Corso di Laurea in Scienze Motorie
A.A. 2006/2007



FLOGOSI

La **flogosi** è un **processo reattivo** indotto da tutte le condizioni che producono un **danno tissutale**.

Rappresenta la risposta, di qualunque distretto dell'organismo, all'azione lesiva di molteplici noxae patogene.



FLOGOSI

L' **infiammazione** consiste in una serie di eventi biochimici e morfologici **costanti e stereotipati** nel periodo iniziale, ma che successivamente si modificano come intensità e qualità in rapporto al tipo di causa, al tessuto interessato e alla reattività dell'organismo, assumendo caratteristiche di specificità.



FLOGOSI

- Meccanismo **omeostatico**
- Ubiquitario
- Risposta stereotipata
- Eziologia eterogenea



OMEOSTASI

Capacità degli organismi viventi di mantenere l'integrità delle proprie strutture e l'equilibrio delle proprie funzioni mediante l'intervento di sistemi di controllo di ordine generale e locale: termogenesi, sistema endocrino
eq. acido-base, parametri circolatori, risposta immunitaria.....

EZIOLOGIA

- **Cause biologiche** : batteri, virus, parassiti...
- **Cause fisiche** : **traumi**, calore, radiazioni...
- **Cause chimiche** : acidi, basi, sostanze denaturanti...



PATOGENESI

```
graph TD; A[Noxa lesiva] --> B[Danno tissutale(necrosi cellulare)]; B --> C[Formazione di MEDIATORI (molecole biologicamente attive)]; C --> D[Modificazioni vascolari e cellulari];
```

Noxa lesiva

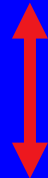
Danno tissutale(necrosi cellulare)

Formazione di **MEDIATORI**
(molecole biologicamente attive)

Modificazioni vascolari e cellulari

FLOGOSI

ACUTA

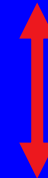


ANGIOFLOGOSI

Imponenti fenomeni vascolo-essudativi :

- modificazioni emodinamiche
- ↑ permeabilità capillare
- migrazione di leucociti (++) neutrofili) nell'interstizio

CRONICA



ISTOFLOGOSI

Prevale la migrazione di cellule mononucleate (monociti e linfociti) nell'interstizio dove si differenziano in elementi morfologicamente e/o funzionalmente diversi (macrofagi, plasmacellule, cellule epitelioidi..)

ANGIOFLOGOSI

- **Modificazioni vascolari** a livello del **microcircolo** : variazioni del calibro vascolare e del flusso ematico.
- **Modificazione degli scambi sangue-interstizio** →
ESSUDAZIONE
- **Migrazione dei leucociti** dai vasi verso l'interstizio



I 'segni cardinali' della flogosi

- **RUBOR** (arrossamento)
- **CALOR** (↑ temperatura locale)
- **TUMOR** (gonfiore)
- **DOLOR** (dolore)
A.C. Celso (30 a.C.-38 d.C.)
- **FUNCTIO LESA** (compromissione funzionale)
Galeno (130-200 d.C.)

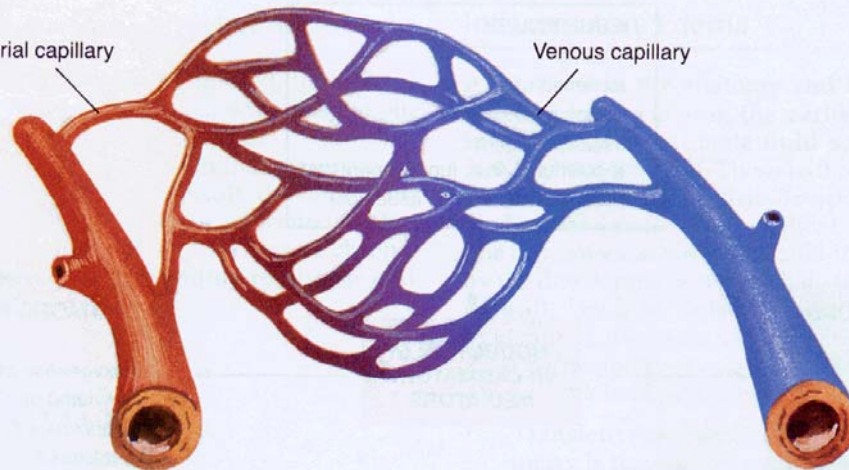


Le modificazioni vascolari dell'angioflogosi



Arterial capillary

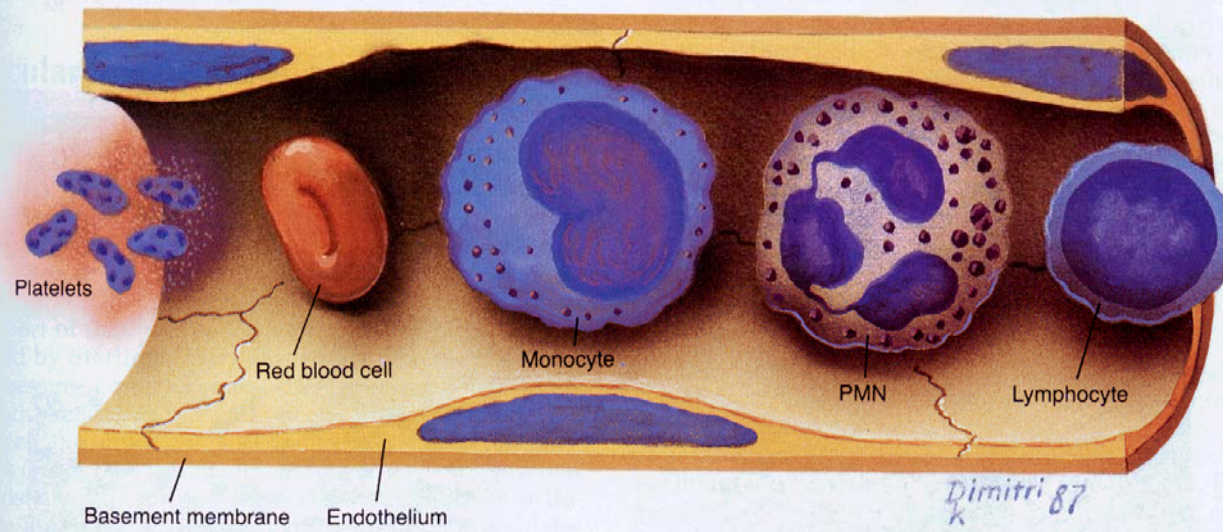
Venous capillary



Arteriole

Venule

CAPILLARY



Platelets

Red blood cell

Monocyte

PMN

Lymphocyte

Basement membrane

Endothelium

Dimitri 87
K

Modificazioni vascolari dell'angioflogosi Iperemia attiva

Vasodilatazione
Arteriolare e venulare

Apertura sfinteri
precapillari

↑ flusso locale

RUBOR

CALOR



Modificazioni vascolari dell'angioflogosi Iperemia passiva → stasi

- ↑ della superficie del letto circolatorio
- ↑ della viscosità del sangue
: **essudazione** →
emoconcentrazione
→ aggregazione dei g.r.
(sludging)



**Modificazione degli
scambi sangue-interstizio**



essudazione



FORMAZIONE DELL'ESSUDATO

↑ del flusso

↑ della permeabilità vascolare

↑P idrostatica
intravascolare

fuoriuscita di proteine plasmatiche

TRASUDAZIONE

ESSUDAZIONE

TUMOR



Formazione dell'essudato

Legge di Starling

$$J_w = K_f (P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i)$$

J_w = flusso di filtrazione

K_f = coeff. di filtrazione

P_c = pressione idrostatica (p.i.) intracapillare

P_i = p.i. interstiziale

Π_c = pressione oncotica (p.o.) intracapillare

Π_i = p.o. interstiziale



Formazione dell'essudato III

↑ della permeabilità vascolare

- azione lesiva diretta dell'agente flogogeno sulla parete vascolare
- azione vasopermeabilizzante dei **mediatori della flogosi** (selettivamente a livello venulare)



Mediatori della flogosi



Mediatori della flogosi

I 'mediatori della flogosi' sono sostanze di origine cellulare e plasmatica responsabili, in gran parte, delle alterazioni cellulari e tissutali che si manifestano nel corso del processo infiammatorio.



Mediatori della flogosi I

- **Mediatori di origine cellulare :**
 - **preformati** : istamina, enzimi lisosomiali
 - **di nuova sintesi** : NO, metaboliti dell'acido arachidonico, citochine
 - **Mediatori di fase fluida :**
 - Sistema delle chinine
 - Sistema del complemento



Mediatori della flogosi II

NO (cellule endoteliali, fagociti)

- vasodilatazione
- inibizione della funzione piastrinica
- uccisione microrganismi nel fagosoma

CITOCCHINE (leucociti mononucleati)

- Chemiotassi e attivazione cellulare nel focolaio flogistico
- promozione della risposta immune
- manifestazioni sistemiche



Mediatori della flogosi III

ISTAMINA (basofili- mastociti)

→ vasodilatazione

→ vasopermeabilizzazione

METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO

(macrofagi, mastociti, piastrine)

PGE2 - PG2 → vasodilatazione-
vasopermeabilizzazione - genesi del
dolore

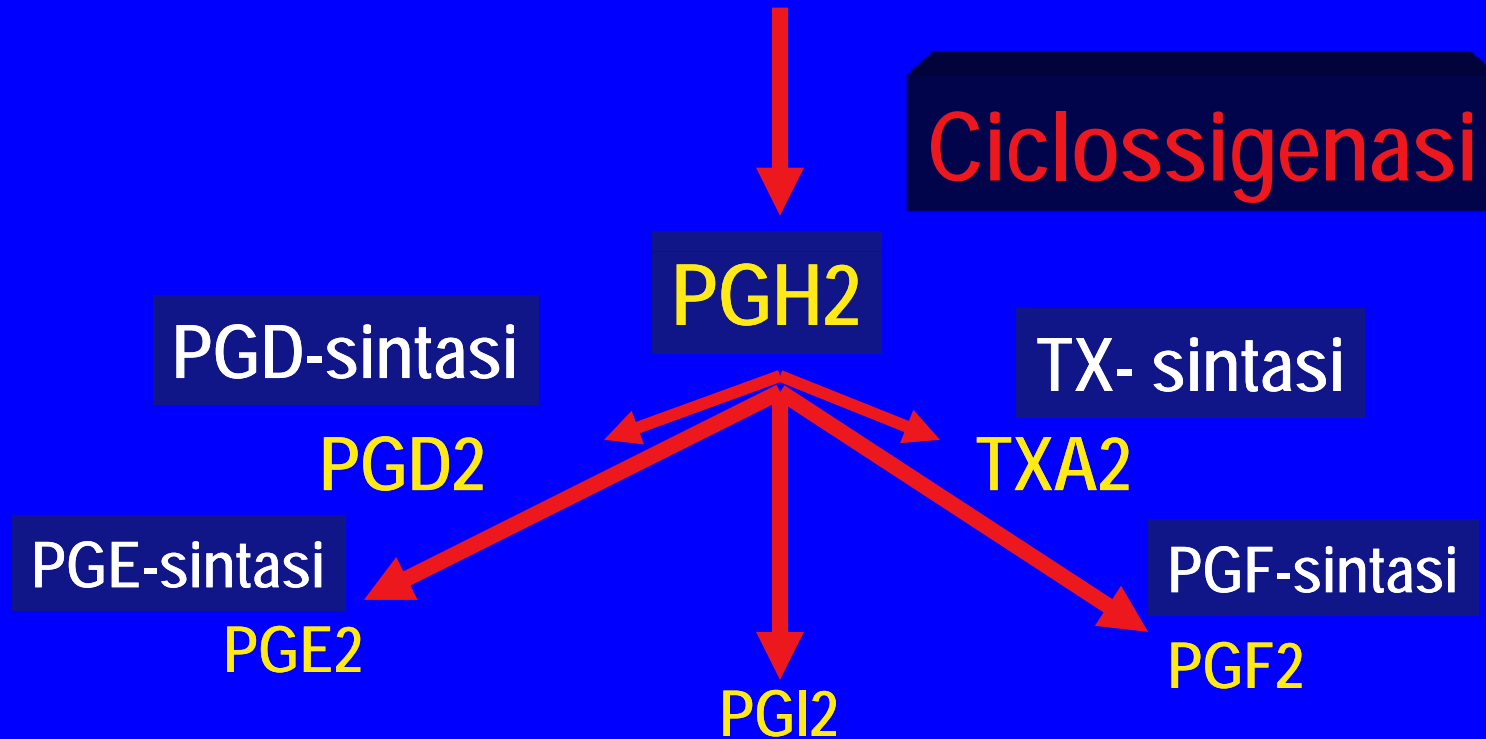
LTB4 → chemiotassi e attivazione di
neutrofili ed eosinofili



Mediatori della flogosi IV

Metaboliti dell'acido arachidonico

ACIDO ARACHIDONICO



La Ciclossigenasi (Cox)

Sono state descritte **due forme isoenzimatiche** della **Cox** :

Cox1: costitutiva, preposta alla sintesi di PG con funzione 'protettiva' (protezione mucosa gastrica, regolazione flusso renale). La Cox1 piastrinica è essenziale per la sintesi di TXA₂, potente proaggregante.

Cox2: inducibile, espressa solo nel focolaio infiammatorio dove porta alla sintesi dei prostanoidei ad azione proflogistica



I FANS I

(Antiinfiammatori non steroidei)

L'**inibizione dell'attività ciclossigenasica** rappresenta il meccanismo di azione dei FANS. Tali molecole competono con l'acido arachidonico a livello del sito attivo dell'enzima. I FANS 'classici', dei quali il capostipite è l'**Acido Acetilsalicilico (ASA)**, hanno **azione non selettiva** : inibiscono cioè le due isoforme della Cox.



I FANS II

(Antiinfiammatori non steroidei)

Inibizione Cox 1

Inibizione Cox 2



Maggiori effetti collaterali:
gastrici, renali, complicitanze
emorragiche.

Effetti Terapeutici:
Antiflogistico
Antipiretico
Analgesico

I FANS III (Antiinfiammatori non steroidei)

I FANS di ultima generazione (derivati aril-metil-sulfonilici o aril-metil-sulfonamidici) sono 'Cox2 selettivi': inibiscono in modo selettivo la Cox2 nel focolaio infiammatorio con meccanismo reversibile tempo-dipendente.



Fenomeni cellulari dell'angioflogosi



Fenomeni cellulari dell'angioflogosi

MARGINAZIONE dei leucociti (+ + g.neutrofili)

PAVIMENTAZIONE = ADESIONE dei leucociti all'endotelio attraverso specifiche molecole di adesione (citoadesine)

DIAPEDESI = MIGRAZIONE dei leucociti nell'interstizio → ATTIVAZIONE → FAGOCITOSI

FAGOCITOSI I

Capacità posseduta da cellule 'attivate' di inglobare e distruggere particelle o macromolecole presenti nel mezzo esterno.



FAGOCITOSI II

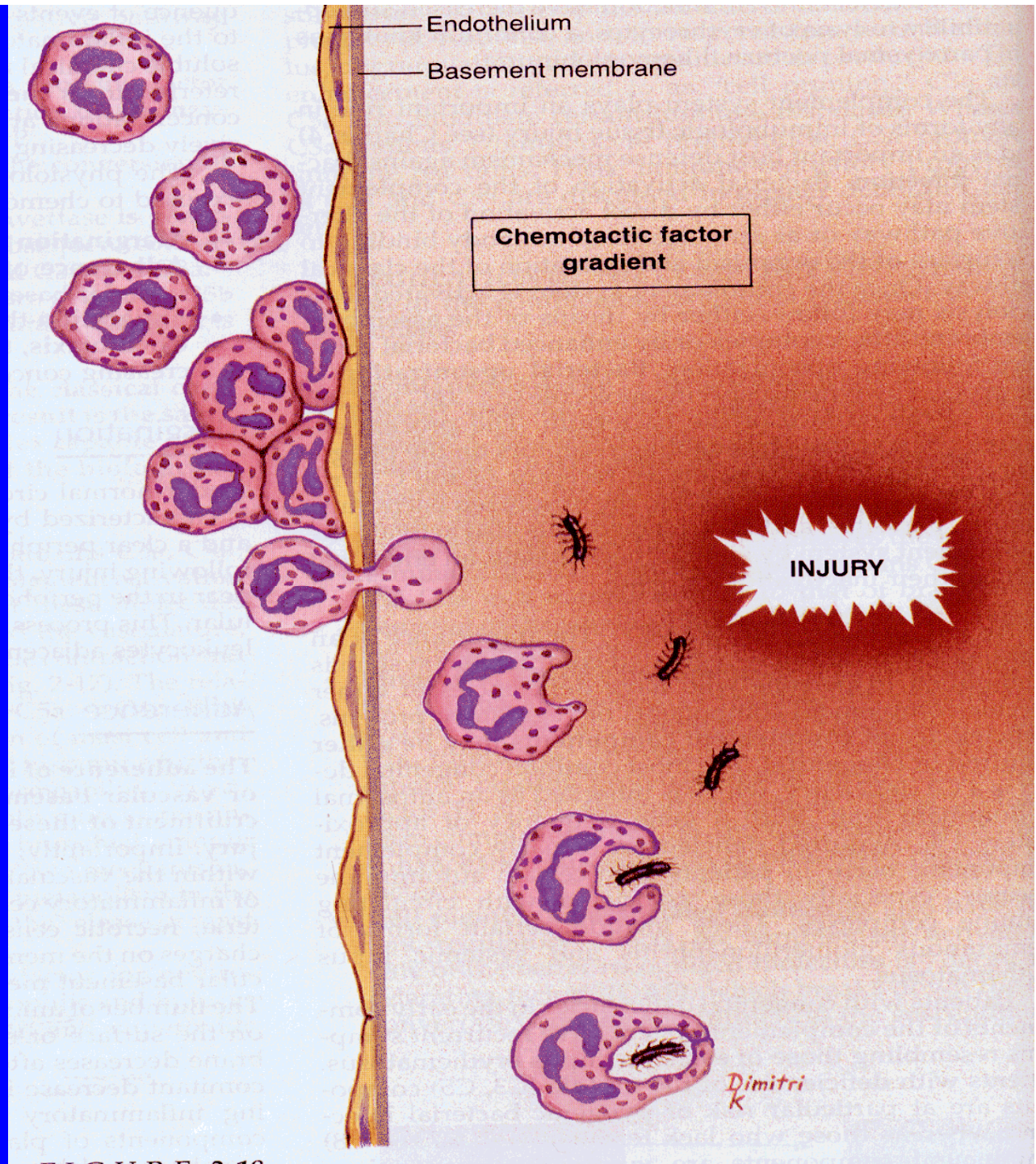
Fagociti 'professionali' (neutrofili, eosinofili, monociti/macrofagi) : cellule per le quali l'attività fagocitaria costituisce una funzione preminente

Fagociti 'facoltativi' (fibroblasti, mastociti, endoteliociti) : cellule per le quali la fagocitosi è una funzione solo marginale





Marginazione
Pavimentazione
Diapedesi
Fagocitosi



FAGOCITOSI III

'Attivazione' del fagocita

- ↑ del patrimonio lisosomiale
- ↑ dell'attività degli enzimi lisosomiali
- ↑ sintesi di citochine (IL-1) e dei metaboliti dell'acido arachidonico
- ↑ **metabolismo ossidativo** ('esplosione respiratoria') con formazione di radicali reattivi dell'ossigeno : anione superossido, perossido d'idrogeno (meccanismi battericidi)



FAGOCITOSI III

- Riconoscimento ed adesione del fagocita all'agente estraneo
- Formazione del **fagosoma**
- Acidificazione del fagosoma
- Fusione della membrana lisosomiale con quella del fagosoma ed attivazione degli enzimi lisosomiali a pH acido (idrolasi acide)
- Digestione del materiale inglobato



Esiti della flogosi acuta

FLOGOSI ACUTA

ASCESSO

CRONICIZZAZIONE

GUARIGIONE

Restitutio ad integrum

Cicatrizzazione



Manifestazioni sistemiche della flogosi

- Febbre
- Leucocitosi
- Proteine di fase acuta →
↑ VES

Manifestazioni sistemiche della flogosi

Febbre

Prodotti batterici
(LPS)

Materiale necrotico

Altri mediatori

Rilascio in circolo di Citochine dal focolaio infiammatorio.

IL-1 = Pirogeno Endogeno

FANS

PGE1 nel SNC

Ipotalamo
centro della termoregolazione

FEBBRE

ISTOFLOGOSI I

- Cronicizzazione di un processo acuto (persistenza dell'agente flogogeno)
- Flogosi cronica ab initio



ISTOFLOGOSI II

- Fenomeni vascolo-essudativi scarsi
- Prevalente infiltrazione e proliferazione tissutale di cellule mononucleate :
macrofagi, linfociti (T e B), plasmacellule,
fibroblasti (flogosi produttiva)
- Abnorme formazione di tessuto connettivo

→ FIBROSI



ISTOFLOGOSI III

FLOGOSI CRONICA

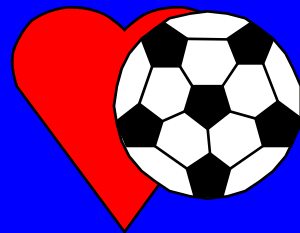
NON GRANULOMATOSA :
Infiltrato diffuso di cellule
mononucleate



GRANULOMATOSA

GRANULOMA : 'risposta infiammatoria
focale ad andamento cronico
caratterizzata dall'accumulo e dalla
proliferazione di cellule mononucleate'

Activity-related soft tissue injuries



Activity-related soft tissue injuries

Injuries of the dense connective tissue of ligament, tendon and associated muscle are the most frequent causes of disability in athletes.



Activity-related soft tissue injuries Classification

Acute Trauma
(sudden overload)

Chronic microtraumas
(Repeated stresses)

Acute injuries

Subacute injuries
(overuse injuries)

Sprain
Strain
Contusion

Tendinitis / Tendinosis
Myositis, Myotendinitis, Bursitis

Activity-related soft tissue injuries Pathogenesis

Macrotrauma
Tension
Shear
Compression

Tissue damage
(cell necrosis)

Microtrauma
Overuse injuries
(additive effects of
repetitive forces)

Acute
Inflammation

Inflammatory Reaction

Acute
Inflammation

Chronic
Inflammation

Resolution



Activity-related acute soft tissue injuries

Sprain : Acute traumatic injury to a ligament

1st degree sprain : acute minor trauma of tearing a few ligamentous fibers which results in mild **pain, swelling, and disability** but no joint instability

2nd degree sprain : acute minor trauma of tearing a moderate number ligamentous fibers which results in moderate **pain, swelling, and disability** but little to not joint instability.

3rd degree sprain : the acute and complete tear or rupture of a ligament. **Swelling and pain** may be minimal to severe. **Disability** is always severe and the injured **joint will be unstable**



Activity-related acute soft tissue injuries

Strain : Acute traumatic injury to the muscle-tendon unit (MTU)

1st degree strain : acute minor trauma to the MTU which results in mild **pain, swelling, and disability** but usually doesn't disrupt the normal contraction of the involved muscle

2nd degree strain : a moderate injury to the MTU, including the tearing or disruption of a moderate number of muscle and tendon fibers which results in moderate pain, swelling, and disability in association with a **weak and painful contraction** of the involved muscle

3rd degree sprain : a complete tear or rupture of the MTU

Swelling and pain may be minimal to severe. **Contraction** of the involved muscle is **extremely weak to nonexistent** and usually painless.

Activity-related acute soft tissue injuries

Contusion

Acute traumatic injury resulting from a direct but blunt trauma to a soft tissue that usually results in **pain and swelling** (edema).

There can be, and usually is mild to severe, extravasation of blood into the surrounding tissues (**ecchymosis**)



Activity related soft tissue injuries

The healing process

The **healing process** of soft tissue injuries is composed of 3 phases:

1. Acute **inflammatory** phase response
2. **Repair** phase
3. **Remodeling** phase

Scare



Activity related soft tissue injuries

The healing process

Repair phase

Most of dense connective tissues (muscle, tendon, ligaments) are not able to regenerate so healing occurs with formation of **SCARE**

Scare is initially formed by a relatively fragile high vascularized connective tissue that gradually becomes stronger and avascularized



Activity related soft tissue injuries

The healing process

Characteristics of scar tissue

- Scar tissue is not as structurally **strong** as original tissue
- Scar tissue is not as **elastic** as original tissue
- Scar is not supplied with as many blood vessels as original tissue



Activity related soft tissue injuries

The healing process

Remodeling phase

The remodeling phase overlap with the repair phase
It involves realignment of collagen fibers so that
scar tissue becomes stronger.

Strength of scar tissue continues to increase for
3 months to 1 year following injury

It is not uncommon for ligaments to take a year or
longer to become completely remodeled.



Activity related soft tissue injuries

The healing process

Remodeling phase

If excessive strain is placed on scar tissue during remodeling the duration of the healing may be extended.

If, however, an optimal level of stress is placed on remodeling fibres, stronger and more viable scar tissue is the result.



Treatment for exercise-related injuries

Initial treatment for acute musculo-skeletal injuries

- Protection
- REST
- Ice
- Compression
- Elevation
- Stabilization

Treatment for exercise-related injuries

REST

Rest is a continuum ranging from complete rest to restricted activity (relative rest)

Rest allows time to control the effects of trauma and to avoid additional tissue damage.



Treatment for exercise-related injuries

ICE

Application of ice is the first step in initial treatment. Ice lowers the temperature of tissue reducing the metabolism of healthy cells, allowing them to survive.

Cold application is beneficial for controls edema and reducing pain and muscle spasm that accompany musculoskeletal injury.



Treatment for exercise-related injuries

COMPRESSION

Compression is accomplished with an elastic wrap or bandage

Compression controls edema and prevent fluid from accumulating in the injured area by increasing pressure outside of the vasculature. This promotes reabsorption of fluid.

Compression may also help in relieving pain.



Treatment for exercise-related injuries

Elevation

When possible, elevation of the injured area above the level of the heart limits swelling by lowering capillary hydrostatic pressure.

Controlling edema also decreases tissue damage resulting in a smaller area of damage to be repaired.



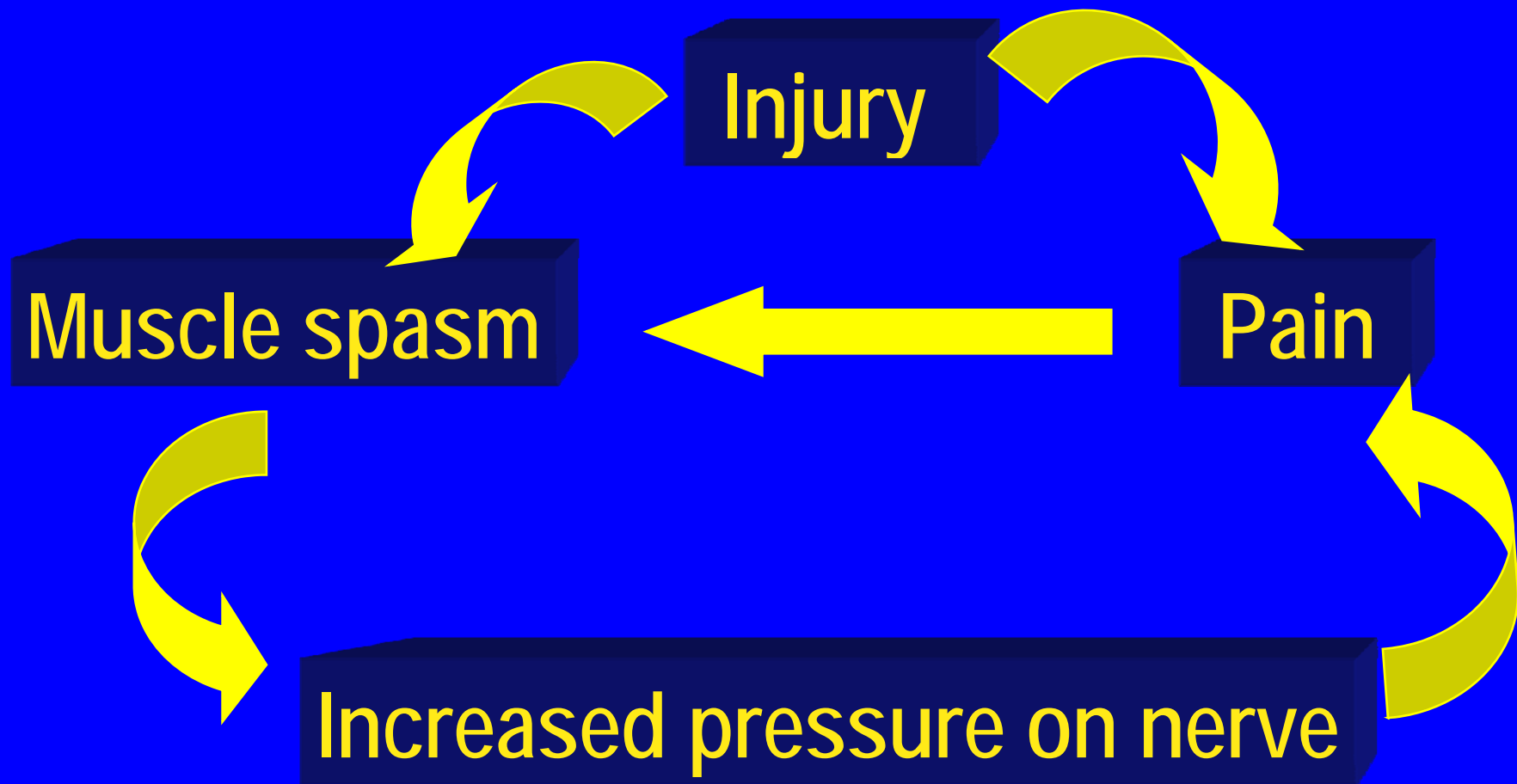
Treatment for exercise-related injuries

Stabilization

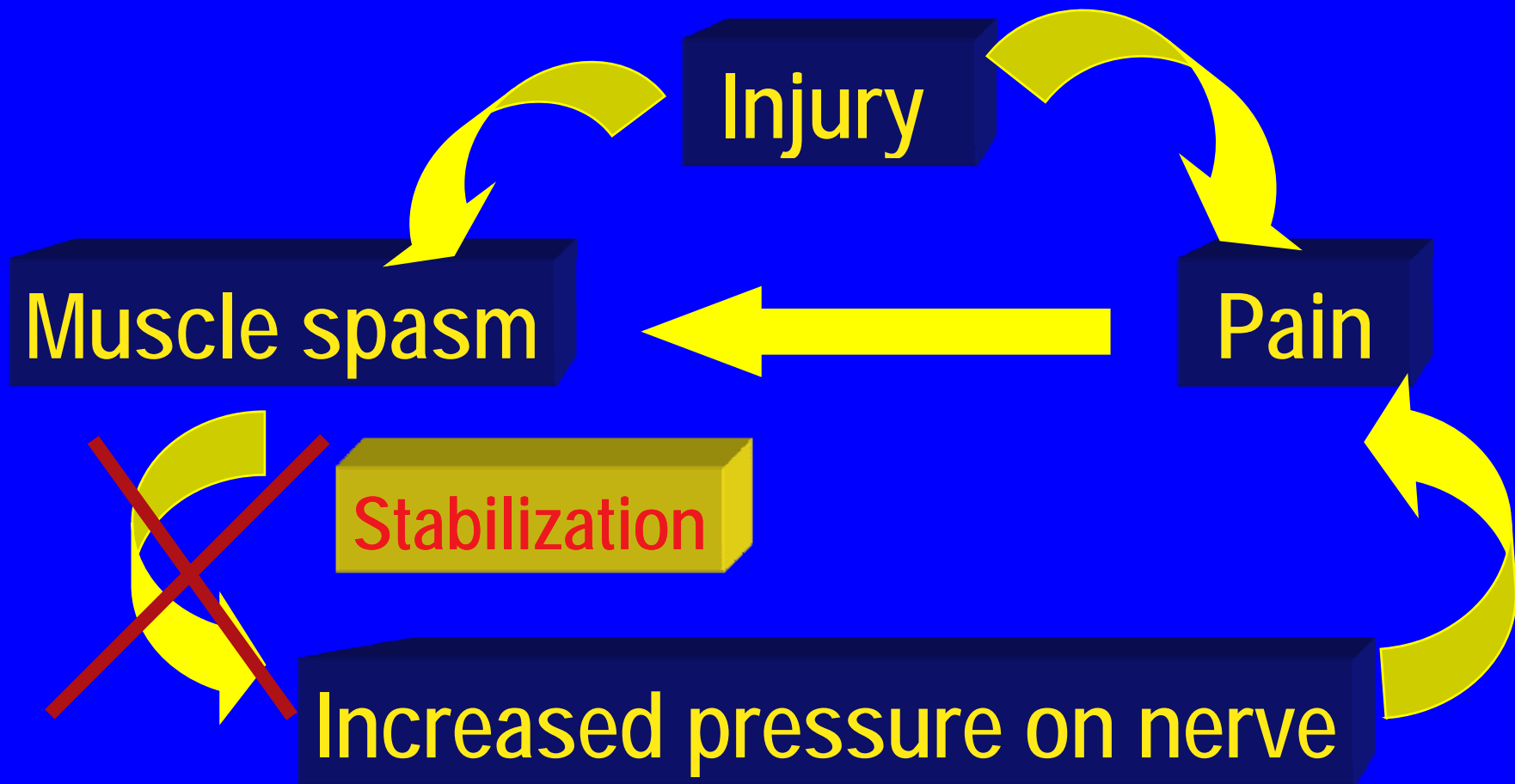
Early stabilization through use of braces and splints allows the muscle to relax, thus decreasing the pain- spasm cycle



The pain - spasm cycle



The pain - spasm cycle



Follow-up procedures

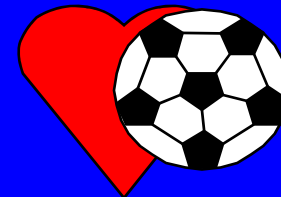


Procedures that follow initial treatments are designed to allow the athlete return to the highest level of performance in the short time.



Follow-up procedures

- ◆ NSAIDs (FANS)
- ◆ Application of heat
- ◆ Injection (corticosteroids with or without local anesthetic)
- ◆ Physical therapy
- ◆ Exercise and stretching
- ◆ Device or brace



Follow-up procedures

Application of heat

No during the acute inflammatory phase when additional swelling or hemorrhage may occur.

Application of heat increases local circulation and reduces pain, allowing movement of the injured part to begin more quickly.



Follow-up procedures

- ✦ Physical therapy
- ✦ Cryotherapy
- ✦ Ultrasound therapy
- ✦ Electrical stimulation
- ✦ Massage therapy.....



Follow-up procedures

Exercise

Exercise is the most important follow-up treatment procedure because it represents the most effective method to increase the blood flow to the injured area and it should be always associated with application of heat



Activity-related
subacute soft tissue
injuries
(‘overuses injuries’)



Activity-related subacute soft tissue injuries (‘overuses injuries’)

Overuse injuries, in contrast to acute injuries, are not the result of a single incident or force, but **result from a series of repetitive forces that overwhelm the tissue’s ability to repair itself.** Overuse injuries constitute a significant portion of the injuries related to sports



Activity-related subacute soft tissue injuries. Pathogenesis

Intrinsic factors

Age
Gender

Anatomic factors

Leg length discrepancy
Muscle imbalances
Poor flexibility
Muscle weakness

Extrinsic Factors

Training errors
Technique errors
Overtraining
Poor environmental conditions

Overuses injuries

```
graph TD; A[Intrinsic factors] --> D[Overuses injuries]; B[Anatomic factors] --> D; C[Extrinsic Factors] --> D;
```

Activity-related subacute soft tissue injuries. Classification

Tendinitis, peritendinitis, tenosynovitis, myositis, bursitis

Grade I : Pain after the activity only

Grade II : Pain with activity that does not restrict the performance but may affect the performance

Grade III : Pain with activity which restricts and moderately to severely affects performance

Grade IV : Pain occurring with activity and rest



Activity-related subacute soft tissue injuries. Treatment

Goals of treatment

1. Reduce pain and inflammation
2. Promote healing
3. Rehabilitate the injured part in order to prevent recurrence of that injury or the development of another related injury



Activity-related subacute soft tissue injuries. Treatment

Rest

Modalities (ice, electrical stimulation, massages...)

NSAIDs

Rehabilitation



ISTOFLOGOSI



ISTOFLOGOSI I

- Cronicizzazione di un processo acuto (persistenza dell'agente flogogeno)
- Flogosi cronica ab initio



ISTOFLOGOSI II

- Fenomeni vascolo-essudativi scarsi
- Prevalente infiltrazione e proliferazione tissutale di cellule mononucleate :
macrofagi, linfociti (T e B), plasmacellule,
fibroblasti (flogosi produttiva)
- Abnorme formazione di tessuto connettivo

→ FIBROSI



ISTOFLOGOSI III

FLOGOSI CRONICA

NON GRANULOMATOSA :
Infiltrato diffuso di cellule
mononucleate



GRANULOMATOSA

GRANULOMA : 'risposta infiammatoria
focale ad andamento cronico
caratterizzata dall'accumulo e dalla
proliferazione di cellule mononucleate'

