

Φλεγμονή και Αποκατάσταση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σύνοψη της φλεγμονής

Αίτια της φλεγμονής
Ακολουθία γεγονότων στην φλεγμονή
Χαρακτηριστικά της οξείας και χρόνιας φλεγμονής
Κύτταρα της φλεγμονής

Οξεία φλεγμονή

Αγγειακές μεταβολές
Κυτταρικά γεγονότα
Τερματισμός της οξείας φλεγμονής
Μεσολαβητές της φλεγμονής

Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της οξείας φλεγμονής
Έκβαση της οξείας φλεγμονής

Χρόνια φλεγμονή

Κυτταρικά γεγονότα στην χρόνια φλεγμονή
Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της Χρόνιας Φλεγμονής

Ιστική αποκατάσταση

Αγγειογένεση
Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ιστικής αποκατάστασης

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η φλεγμονή είναι μία αντίδραση του ξενιστή οργανισμού σε λοιμώξεις και κάθε λογής ιστική βλάβη η οποία αντίδραση κατευθύνει κύτταρα και μόρια σε περιοχές που αυτά χρειάζονται για να τερματίσουν την αιτία της βλάβης (π.χ. μικρόβια ή τοξίνες) και τις συνέπειές της (π.χ. νεκρωτικά κύτταρα και κατεστραμμένοι ιστοί).

Οι μεσολαβητές της άμυνας περιλαμβάνουν τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια), τα αντισώματα και τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Η πλειονότητα αυτών κυκλοφορεί φυσιολογικά στο αίμα, όπου απομονώνονται για να αποτραπεί η καταστροφή των φυσιολογικών ιστών, μπορούν όμως ταχέως να επιστρατευθούν σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Επίσης, ορισμένα από τα κύτταρα που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις εδρεύουν στους ιστούς λειτουργώντας σαν φρουροί σε επιφυλακή για αντιμετώπιση απειλών.

Στην κλινική πράξη, η περισσότερη έμφαση όσον αφορά την διαδικασία αυτής της κατ' αρχήν χρήσιμης φλεγμονώδους απάντησης δίνεται στις βλαβερές της συνέπειες (π.χ. πόνος, πυρετός και λειτουργικές διαταραχές), αλλά είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μια κατάλληλα ρυθμιζόμενη φλεγμονώδης απάντηση είναι σημαντικό στοιχείο της

υγιούς λειτουργίας και συντήρησης των ιστών του οργανισμού. Η κατάληξη *-ίτιδα* στο όνομα ενός οργάνου υποδηλώνει φλεγμονή στην συγκεκριμένη περιοχή του οργάνου (π.χ. σκωληκοειδίτιδα, επιπεφυκίτιδα, μηνιγγίτιδα). Η φλεγμονή μπορεί να αποβεί επιβλαβής, εάν:

- Ρυθμίζεται ανεπαρκώς
- Κατευθύνεται έναντι ακατάλληλων στόχων (π.χ. εναντίον αβλαβών υπό φυσιολογικές συνθήκες περιβαλλοντικών παραγόντων [όπως συμβαίνει στις αλλεργίες] ή συμβιωτικών μικροοργανισμών ή εναντίον ιστών του ίδιου του οργανισμού [όπως συμβαίνει στις αυτοάνοσες νόσους])
- Το ερέθισμα είναι επίμονο και δεν μπορεί να εξαλειφθεί εύκολα (π.χ. το μυκοβακτηρίδιο που προκαλεί φυματίωση)

Επιπλέον, και η ανεπαρκής φλεγμονώδης απάντηση, που τυπικά εκδηλώνεται με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, είναι προβληματική και πιο συχνά προκαλείται από ποσοτικά ή ποιοτικά ελλείμματα στα λευκοκύτταρα, που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντικατάστασης του μυελού των οστών από καρκινικά κύτταρα, της καταστροφής των φυσιολογικών λευκοκυττάρων από αντικαρκινικές θεραπείες ή της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Μόλις το βλαβερό ερέθισμα εξαλειφθεί και η καταστροφή που αυτό έχει προκαλέσει τερματιστεί, η φλεγμονώδης αντίδραση κινητοποιεί την διαδικασία της αποκατάστασης, η οποία σκοπεύει να αποκαταστήσει την ακεραιότητα των ιστών.

Αίτια της φλεγμονής

Τα κύρια αίτια της φλεγμονής είναι οι λοιμώξεις, οι ανοσολογικές διαταραχές, η ιστική νέκρωση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Οι *λοιμώξεις* (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, παρασιτικές) και οι *μικροβιακές τοξίνες* είναι μεταξύ των πιο συνηθισμένων και ιατρικά σημαντικών αιτιών της φλεγμονής. Διαφορετικά λοιμώδη παθογόνα προκαλούν ένα εύρος φλεγμονωδών αποκρίσεων, από ήπια οξεία φλεγμονή που προκαλεί μικρού βαθμού ή μικρής διάρκειας βλάβη μέχρι σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις, δυνητικά θανατηφόρες και παρατεταμένες χρόνιες αντιδράσεις που προκαλούν εκσεσημασμένη ιστική καταστροφή.

Οι *ανοσολογικές διαταραχές* συμβαίνουν όταν το φυσιολογικά προστατευτικό ανοσοποιητικό σύστημα βλάπτει τους ιστούς του ίδιου του οργανισμού είτε μέσω στόχευσης σε αυτοαντιγόνα (σε αυτοάνοσες παθήσεις) είτε μέσω αντίδρασης σε περιβαλλοντικές ουσίες (σε αλλεργίες). Η φλεγμονή είναι ένα κύριο αίτιο ιστικής βλάβης σε αυτές τις νόσους (βλέπε Κεφάλαιο 4). Καθώς το ερέθισμα της φλεγμονώδους απόκρισης στα αυτοάνοσα και αλλεργικά νοσήματα δεν μπορεί να εξαλειφθεί, οι αντιδράσεις αυτές τείνουν να είναι επίμονες, δύσκολα θεραπεύσιμες και συχνά σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή.

Η *νέκρωση*, οποιασδήποτε αιτιολογίας, ακόμα και η άσηπτη βλάβη, όπως συμβαίνει στο ισχαιμικό έμφρακτο από απότομη μείωση της αιματικής παροχής, διεγείρει την φλεγμονή εξαιτίας μορίων που απελευθερώνονται από τα νεκρωμένα κύτταρα.

Τα *ξένα σώματα* (π.χ. παρασπίδες, σκόνη, ράμματα) μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή, αλλά και ορισμένες *ενδογενείς ουσίες* διεγείρουν δυνητικά επιβλαβή φλεγμονώδη απόκριση εάν εναποτεθούν στους ιστούς σε μεγάλες ποσότητες (π.χ. κρύσταλλοι ουρικού οξέος στην ουρική αρθρίτιδα και κρύσταλλοι χοληστερόλης στην αθηροσκλήρυνση).

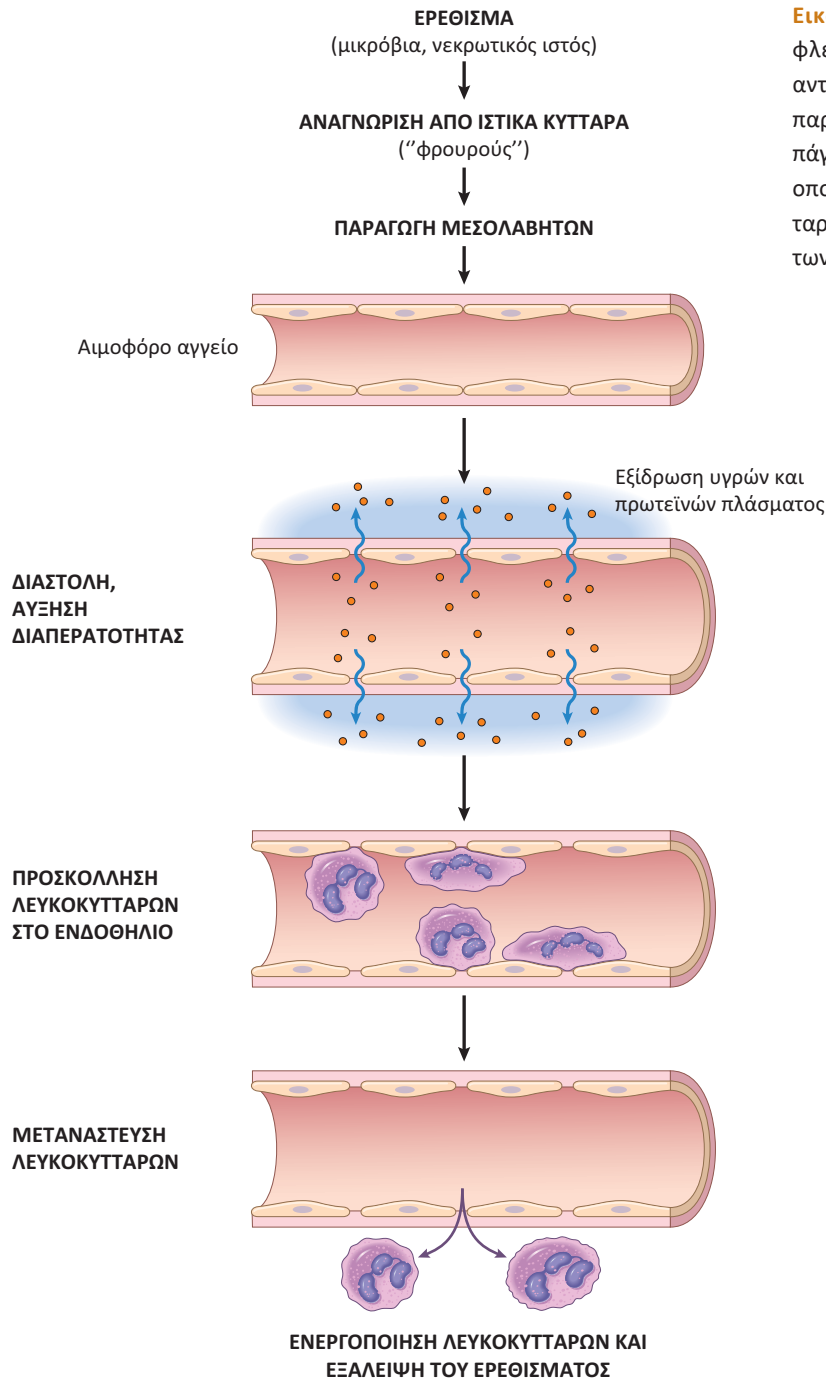
Ακολουθία γεγονότων στην φλεγμονή

Η φλεγμονώδης απόκριση αποτελείται από μία σειρά διαδοχικών γεγονότων που περιλαμβάνουν

αγγειακές μεταβολές και επιστράτευση λευκοκυττάρων.

Τα μείζονα βήματα στην διαδικασία φλεγμονώδους απόκρισης είναι: αναγνώριση, επιστράτευση, απομάκρυνση, ρύθμιση και αποκατάσταση, όπως περιγράφονται ακολούθως (Εικόνα 2.1). Αυτά τα βήματα διαμεσολαβούνται από τις συντονισμένες δράσεις χημικών μεσολαβητών που θα περιγραφούν αργότερα.

1. *Αναγνώριση* του βλαβερού παράγοντα που είναι το αρχικό ερέθισμα της φλεγμονής. Τα κύτταρα που πυροδοτούν την φλεγμονή (ιστικά κύτταρα φρουροί, φαγοκύτταρα και άλλα, που θα περιγραφούν αργότερα) είναι εξοπλισμένα με υποδοχείς που αναγνωρίζουν μικροβιακά προϊόντα και ουσίες που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα κύτταρα. Οι κυτταρικοί υποδοχείς αναγνώρισης των μικροβίων μπορεί να εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (για εξωκυττάρια παθογόνα), στα ενδοσώματα (για προσληφθέντα μικρόβια) ή στο κυτταρόπλασμα (για ενδοκυττάρια παράγοντες). Αισθητήρες κυτταρικής βλάβης είναι παρόντες στο κυτταρόπλασμα όλων των κυττάρων και αναγνωρίζουν μόρια τα οποία προέρχονται από κυτταρικό τραυματισμό (π.χ. ουρικό οξύ, ένα προϊόν της διάσπασης του DNA). Αυτοί οι υποδοχείς ανήκουν σε διάφορες μοριακές οικογένειες, συμπεριλαμβανομένων των δίκην Toll (Toll-like) υποδοχέων, δίκην NOD (NOD-like) υποδοχέων και άλλων. Ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors), επειδή αναγνωρίζουν και ενεργοποιούνται από μικροβιακά προϊόντα και προϊόντα νεκρών κυττάρων που ονομάζονται μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα και σχετιζόμενα με βλάβη (PAMPS και DAMPS, αντίστοιχα). Η κατάληψη των υποδοχέων οδηγεί στην παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των κυτταροκινών, των οποίων οι λειτουργίες θα περιγραφούν αργότερα. Ένα υποσύνολο των κυτταροπλασματικών NOD-like υποδοχέων ενεργοποιεί ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα που ονομάζεται *φλεγμονόσωμα*, το οποίο διεγείρει την παραγωγή της προφλεγμονώδους και πυρετογόνου κυτταροκίνης ιντερλευκίνης-1 (IL-1). Επίσης, τα λευκοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς για το Fc τμήμα των αντισωμάτων και για πρωτεΐνες του συμπληρώματος αναγνωρίζοντας, έτσι, μικρόβια καλυμμένα (οψωνινοποιημένα) με αντισώματα και συμπλήρωμα.



Εικόνα 2.1 Αλληλουχία των γεγονότων στην φλεγμονή. Στις περισσότερες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, η αναγνώριση ενός εισερχόμενου παράγοντα (το ερέθισμα της φλεγμονής) συνεπάγεται την παραγωγή χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι προάγουν αγγειακές μεταβολές και κυτταρικά γεγονότα που στοχεύουν στην εξάλειψη των εισβολέων.

2. *Επιστράτευση* λευκοκυττάρων και πρωτεϊνών του πλάσματος στους ιστούς. Καθώς το αίμα διεισδύει σε κάθε ιστό, λευκοκύτταρα και πρωτεΐνες όπως το συμπλήρωμα μπορούν να μεταφερθούν σε οποιαδήποτε αγγειούμενη περιοχή μικροβιακής εισβολής. Όταν τα παθογόνα μικρόβια εισβάλλουν στους ιστούς ή όταν τα κύτταρα των ιστών νεκρώνονται, λευκοκύτταρα (αρχικά, κυρίως ουδετερόφιλα, αργότερα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα) και πρωτεΐνες του πλάσματος επιστρατεύονται ταχέως από την κυκλοφορία

προς την εξωαγγειακή περιοχή όπου βρίσκεται ο εισερχόμενος παράγοντας. Η εξαγγείωση κυττάρων και πρωτεϊνών του πλάσματος απαιτεί συντονισμένες αλλαγές στα αγγεία και την έκκριση μεσολαβητών, που θα περιγραφούν λεπτομερώς αργότερα.

3. Η *απομάκρυνση* του φλεγμονώδους ερεθίσματος επιτυγχάνεται κυρίως από τα φαγοκύτταρα, τα οποία προσλαμβάνουν και καταστρέφουν μικρόβια και νεκρωμένα κύτταρα. Η φαγοκυττάρωση, που περιγράφεται αργότερα, περιλαμβάνει

νει τρία διαδοχικά βήματα: (1) αναγνώριση και προσκόλληση του σωματιδίου στο λευκοκύτταρο που πρόκειται να το φαγοκυτταρώσει, (2) εγκόλπωση, με επακόλουθο σχηματισμό ενός φαγοκυτταρικού κενотоπίου και (3) καταστροφή του προσληφθέντος υλικού.

4. Η ρύθμιση της απόκρισης είναι σημαντική για τον τερματισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης όταν ο σκοπός της εκπληρωθεί. Κατά κύριο λόγο, ο τερματισμός της διαδικασίας είναι αποτέλεσμα της διάσπασης των μεσολαβητών και της θανάτωσης των λευκοκυττάρων μετά την εξάλειψη του ερεθίσματος. Επίσης, είναι πιθανό ότι σε συνδυασμό με την φλεγμονώδη απόκριση πυροδοτούνται και ενεργητικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί, των οποίων ο ρόλος είναι ο τερματισμός της.
5. Η αποκατάσταση επουλώνει την βλάβη και συζητείται στο τέλος του κεφαλαίου.

Χαρακτηριστικά της οξείας και χρόνιας φλεγμονής

Τα δύο πρωταρχικά πρότυπα-μοντέλα φλεγμονής, η οξεία και η χρόνια, διαφέρουν στην κινητική και σε πολλά άλλα χαρακτηριστικά.

Η οξεία φλεγμονή είναι μία ταχεία, συχνά αυτοπεριοριζόμενη, απάντηση σε λοιμώξεις και ιστική βλάβη. Τυπικά αναπτύσσεται εντός λεπτών ή ωρών και έχει μικρή διάρκεια (λίγες ώρες μέχρι μερικές ημέρες). Χαρακτηρίζεται από την εξαγγείωση υγρού και πρωτεϊνών του πλάσματος (οίδημα) και την μετανάστευση λευκοκυττάρων, κυρίως ουδετεροφίλων. Εάν το ερέθισμα εξαλειφθεί, η αντίδραση υποχωρεί και ο απομένων τραυματισμός αποκαθίσταται. Όμως, εάν η αρχική απόκριση αποτύχει να εξαλείψει το ερέθισμα, η αντίδραση εξελίσσεται σε έναν παρατεταμένο τύπο φλεγμονής, που ονομάζεται χρόνια φλεγμονή.

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να αναπτυχθεί de novo ή να είναι επακόλουθο οξείας φλεγμονής (αλλά και η οξεία φλεγμονή μπορεί να προκύψει επί εδάφους χρόνιας φλεγμονής). Η χρόνια φλεγμονή έχει μεγαλύτερη διάρκεια και σχετίζεται με περισσότερη ιστική καταστροφή, την παρουσία λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, τον πολλαπλασιασμό αγγείων και την ίνωση.

Αν και η διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας φλεγμονής αρχικά βασιζόταν στην διάρκεια της αντίδρασης, τώρα γνωρίζουμε ότι διαφέρουν σε αρ-

ετά σημεία (Πίνακας 2.1). Η οξεία φλεγμονή είναι η απάντηση σε εισβολείς που εξαλείφονται ταχέως, όπως πολλές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις και νεκρά κύτταρα, ενώ η χρόνια φλεγμονή είναι η απάντηση σε παράγοντες που εξαλείφονται δύσκολα, όπως ορισμένα βακτήρια και άλλα παθογόνα, καθώς και αυτοαντιγόνα και περιβαλλοντικά αντιγόνα.

Κύτταρα της φλεγμονής

Τα κυρίαρχα κύτταρα της φλεγμονής είναι τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια) στην αιματική κυκλοφορία και στους ιστούς.

Τα μείζονα κύτταρα της φλεγμονής είναι (1) τα ιστικά κύτταρα-φρουροί που εντοπίζουν παθογόνα μικρόβια, τοξίνες και προϊόντα κυτταρικής βλάβης και επιπλέον παράγουν πολλούς από τους μεσολαβητές της φλεγμονής και (2) τα φαγοκύτταρα που εξαλείφουν τους επιβλαβείς παράγοντες.

- Τα κύρια κύτταρα φρουροί είναι:
 - Δενδριτικά κύτταρα, των οποίων το όνομα προήλθε από την μορφολογία των προεκβολών τους, αναγνωρίζουν μικρόβια και νεκρά κύτταρα και επίσης αιχμαλωτίζουν και παρουσιάζουν πρωτεϊνικά αντιγόνα στα T κύτταρα για να ξεκινήσουν ανοσολογικές αντιδράσεις
 - Σιτευτικά κύτταρα τα οποία εντοπίζονται πλησίον των αγγείων
 - Ιστικά μακροφάγα τα οποία είναι παρόντα σε όλους τους συνδετικούς ιστούς και στα περισσότερα όργανα. Αναφέρονται με συγκεκριμένα ονόματα στα διάφορα όργανα (π.χ. κύτταρα Kupffer στο ήπαρ, μικρογλοία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, κυψελιδικά μακροφάγα στους πνεύμονες). Κατά την διάρκεια της φλεγμονής, τα περισσότερα μακροφάγα προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος, τα οποία με την σειρά τους προέρχονται από τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στον μυελό των οστών. Πολλά από τα ιστικά μακροφάγα προέρχονται από αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα του λευκωματικού ασκού και του εμβρυϊκού ήπατος, νωρίς κατά την διάρκεια της ανάπτυξης και έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής.
- Τα φαγοκύτταρα είναι κύτταρα εξειδικευμένα στην θανάτωση των εισβολέων. Οι δύο κύριες τάξεις των κυκλοφορούντων φαγοκυττάρων, τα ουδετερόφιλα (πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα ή PMNs) και τα μονοκύτταρα επιστρατεύονται από την αιματική κυκλοφορία στην περιοχή της

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-1 Οξεία και χρόνια λοίμωξη		
	Οξεία Φλεγμονή	Χρόνια Φλεγμονή
Έναρξη	Ταχεία: λεπτά ή ώρες	Βραδεία: ημέρες
Διάρκεια	Τυπικά σύντομη (ημέρες)	Παρατεταμένη
Κυτταρικό διήθημα	Κυρίως ουδετερόφιλα	Μακροφάγα (προερχόμενα από τα μονοκύτταρα του αίματος), λεμφοκύτταρα
Ιστική βλάβη	Συνήθως αυτοπεριοριζόμενη	Μπορεί να είναι εκτεταμένη
Ουλοποίηση	Ασυνήθης	Προεξάρχουσα
Κύριοι μεσολαβητές	Ισταμίνη, προσταγλανδίνες και λευκοτριένια, κυτταροκίνες, πρωτεΐνες συμπληρώματος	Κυτταροκίνες, άλλοι μεσολαβητές που συμμετέχουν στην οξεία φλεγμονή
Τοπικά και συστηματικά σημεία	Έντονα	Συνήθως ηπιότερα
Συχνότερες αιτίες φλεγμονής:		
Λοιμώξεις	Πυογόνα βακτήρια (π.χ. σταφυλόκοκκος), μύκητες, ορισμένοι ιοί (π.χ. της γρίπης)	Ενδοκυττάρια βακτήρια (π.χ. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>), ιοί (π.χ. ηπατίτιδας), μύκητες
Κυτταρικός θάνατος Ανοσολογικές διαταραχές	Ισχαιμική ιστική νέκρωση Εναπόθεση αντισωμάτων στους ιστούς (σε αυτοάνοσες παθήσεις), IgE-διαμεσολαβούμενη άμεση υπερευαισθησία	Όχι συχνή υποκείμενη αιτία χρόνιας φλεγμονής Διαμεσολαβούμενες από T κύτταρα φλεγμονώδεις αντιδράσεις
Τραύμα	Φυσικό τραύμα, εγκαύματα, ακτινοβολία	Σε ορισμένες περιπτώσεις, επαναλαμβανόμενη έκθεση σε χαμηλής δόσης ακτινοβολία
Περιβαλλοντικές τοξίνες Άλλα	Εναπόθεση κρυστάλλων στους ιστούς (π.χ. ουρική αρθρίτιδα)	Εισπνεόμενα σωματίδια (π.χ. πυρίτιο, βηρύλλιο)
Παραδείγματα ασθενειών	Λοιμώξεις, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, αθηροσκλήρυνση, άσθμα, πνευμονική ίνωση

φλεγμονής. Μετά την είσοδό τους στους ιστούς, τα μονοκύτταρα ωριμάζουν σε μακροφάγα. Τα ουδετερόφιλα είναι άφθονα στην αρχή της φλεγμονώδους αντίδρασης, επειδή είναι περισσότερα στην αιματική κυκλοφορία και ανταποκρίνονται ταχύτερα στους χημειοτακτικούς μεσολαβητές, αλλά, με τον καιρό, τα μακροφάγα προοδευτικά κυριαρχούν, επειδή έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Παρόλο που και τα δύο είδη κυττάρων μοιράζονται την κοινή λειτουργία της φαγοκυττάρωσης, διαφέρουν στην διάρκεια ζωής τους και στις εξειδικευμένες δράσεις τους (Πίνακας 2.2).

- Άλλα κύτταρα που έχουν ποικίλους ρόλους σε διάφορες φλεγμονώδεις αντιδράσεις:

- Τα *λεμφοκύτταρα*, ειδικά τα T λεμφοκύτταρα, κυριαρχούν στις περιπτώσεις όπου ο εισβάλλων παράγοντας διεγείρει την επίκτητη ανοσία. Αυτό συμβαίνει συχνά με τις ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσες και αλλεργικές αντιδράσεις. Επίσης, τα B λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα κυριαρχούν σε αντιδράσεις που εκλύονται από συγκεκριμένα ερεθίσματα.
- Τα *ηωσινόφιλα* παρατηρούνται συχνά σε αλλεργικές αντιδράσεις και λοιμώξεις από έλμινθες.

ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η οξεία φλεγμονή είναι μία ταχεία ιστική απάντηση σε μικρόβια, τοξίνες, νεκρά κύτταρα και