



**IL LABORATORIO NELL' INFIAMMAZIONE:  
attuali possibilità**

**Roberto Benelli e Stefania Capecchi**

**con la collaborazione di:**

**Costanza Fatighenti e Benedetta Marchesini**

**Ed. 2020**

---

**Prato, 21 Luglio 2020**

## Il Laboratorio nell'inflammatione: attuali possibilità

Il **laboratorio nell'inflammatione** si avvale di specifici esami nell'ambito di un' area della medicina interna di grande interesse e in continua evoluzione. In questa sintetica pubblicazione estratta da “Il Laboratorio nell'inflammatione” (Benelli e Capecchi. Ed. LILT-Prato, 2020) vengono prese in esame l'inflammatione acuta e cronica, nell'invecchiamento (*inflammatione*), nelle malattie metaboliche (*metaflammatione*), intestinali, reumatologiche e nei tumori. Ed ancora gli esami di laboratorio nell'inflammatione e nello stress ossidativo che possono essere utilizzati sia a scopo diagnostico che nel follow-up dei pazienti.

### **Cos' è l'inflammatione ?**

L' **inflammatione** è una manifestazione dell'immunità innata ovvero una delle modalità con cui il sistema immunitario esercita le funzioni di difesa dell'organismo in risposta a stimoli esterni o interni (patogeni, cellule danneggiate, composti irritanti, radiazioni, etc.) e di riparazione dei tessuti. Il concetto di inflammatione tuttavia è molto più complesso perchè raccoglie in sè fenomeni diversi fra loro. Le componenti infiammatoria e immunologica sono un determinante dell'insorgenza di malattie infettive in grado di scatenare una reazione di tipo infiammatorio che può cronicizzare e di malattie non infettive, ma anche di malattie metaboliche, della malattia aterosclerotica, di patologie cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative, psichiatriche e tumorali. I tumori solidi, ad esempio, sono in grado di creare un microambiente infiammatorio, una nicchia ecologica, di cui fanno parte cellule immunitarie fra cui i macrofagi (i “*poliziotti corrotti*” del Prof. A. Mantovani) che, anzichè combattere il cancro, facilitano la sua crescita e la progressione.

### **Inflammatione acuta e cronica**

■ **Inflammatione acuta** è la risposta immediata dell'organismo ad agenti nocivi ed è caratterizzata da effetti locali (arrossamento, calore, tumefazione, dolore, deficit funzionale) e sistemici (febbre). Tali sintomi, descritti circa duemila anni fa da Aurelio Cornelio

---

Celso, sono dovuti alla produzione di mediatori plasmatici che determinano vasodilatazione, aumento del flusso ematico, della adesività dei leucociti all' endotelio dei vasi del microcircolo e della permeabilità vascolare nelle aree colpite. Essa è in genere caratterizzata da un inizio brusco, ma da una breve durata delle manifestazioni e da rapida risoluzione.

■ **Infiemmazione cronica** è un processo che non si risolve ma si prolunga nel tempo, anche dopo l'eliminazione degli agenti in causa. In questo caso si assiste al progressivo cambiamento del tipo di cellule immunitarie (macrofagi e linfociti) presenti nel sito di infiammazione e alla produzione di molecole pro-infiammatorie: prostaglandine, ossido nitrico, citochine, chemochine, leucotrieni, proteasi rimodellanti la matrice, radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto (RONS=*Reactive Oxygen and Nitrogen Species*). Esse hanno lo scopo di eliminare gli agenti patogeni e riparare i tessuti danneggiati. Accade quindi che manifestazione infiammatoria, risposta immunitaria e meccanismi di riparazione tissutale procedono simultaneamente in un continuo turnover.

### **Infiemmazione cronica di basso grado o silente**

E' una manifestazione dell'infiammazione che, pur non essendo caratterizzata da un corteo sintomatologico, ha effetti nocivi per la salute e ripercussioni sistemiche. Fra le cause di infiammazione si riconoscono: lo stile di vita non corretto, la sedentarietà, un regime dietetico pro-infiammatorio, fattori ambientali, malattie infiammatorie croniche correlate ad agenti infettivi e non. L'eccessiva produzione di radicali liberi ed in particolar modo di ROS (*specie reattive dell'ossigeno*) è sicuramente un determinante dell'infiammazione cronica di basso grado e contribuisce all'esordio di malattie della terza età. Una delle condizioni che determinano un incremento di ROS è rappresentata dall'invecchiamento (*Aging*); esso è causa di infiammazione cronica di basso grado denominata *Inflammaging* (*inflammation* e *aging*) che rappresenta un fattore di rischio di morbilità e mortalità negli anziani. Essa può essere valutata eseguendo il dosaggio della proteina C reattiva (PCR) e di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa). L'infiammazione

cronica è associata anche a malattie metaboliche; in tal caso viene denominata *Metaflammation*. Nei tumori solidi l'**infiammazione cronica che si sviluppa nel microambiente tumorale** favorisce la progressione della neoplasia e l'insorgenza di resistenza alle terapie.

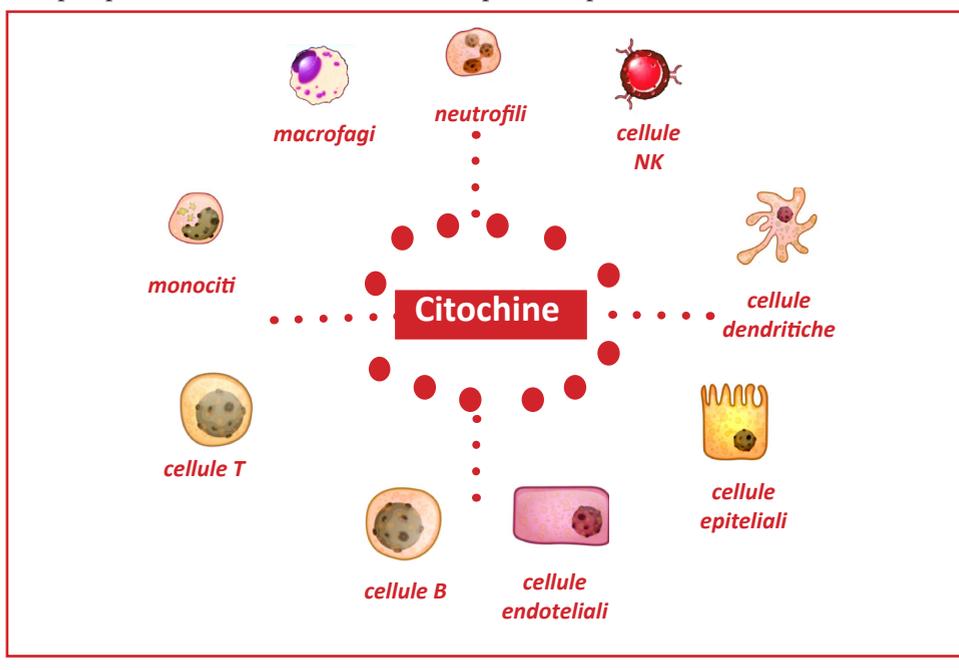
## INFIAMMAZIONE CRONICA

- **Infiammazione cronica associata a malattie infiammatorie croniche** correlate ad agenti infettivi e non;
- **Inflamming**: infiammazione cronica associata ad invecchiamento in assenza di infezione;
- **Metaflammation**: infiammazione cronica associata a patologie metaboliche per attivazione dell'Inflammasoma NLRP3 nelle cellule dell'immunità innata;
- **Infiammazione cronica nel microambiente tumorale di tumori solidi.**

## LE CITOCINE

L' **infiammazione con le sue manifestazioni cliniche o subcliniche** è un fenomeno che si genera quando si verifica un aumento della concentrazione o dell'attività degli elementi coinvolti nelle risposte immunitarie, quali le citochine pro-infiammatorie, o il fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor- $\kappa$ B*) che è il suo regolatore centrale.

Il periodico monitoraggio delle citochine, o più semplicemente della PCR, nel contesto di una strategia di prevenzione antinfiammatoria (regime dietetico, supplementi fitoterapici, etc.) può permettere la valutazione di una risposta terapeutica.



---

### ***Il laboratorio nell'infiammazione***

Alcuni esami di laboratorio permettono di valutare e monitorare un processo infiammatorio. Fra questi si riconoscono la *proteina C reattiva* (PCR) e la *VES* (*velocità di eritrosedimentazione*) che aumentano in presenza di infiammazione acuta e cronica. Si riconoscono inoltre l'*albuminemia* e la *transferrinemia* che diminuiscono per aumento della permeabilità vascolare dovuta alla flogosi che favorisce il passaggio di queste piccole molecole negli spazi extravascolari. L'elettroforesi sieroproteica fa rilevare anche un aumento delle *alfa-1 e alfa-2 globuline* e una diminuzione delle *gammaglobuline*. Quest'ultime aumentano nell'infiammazione cronica. Nelle malattie infiammatorie/infettive, obesità, sindrome metabolica, tumori si verifica anche un incremento del *fibrinogeno* plasmatico. Infiammazione cronica di basso grado può essere diagnosticata determinando la *proteina C reattiva ad alta sensibilità* e le *interleuchine pro-infiammatorie*. La prima, in assenza di flogosi evidente, permette di misurare in modo affidabile basse concentrazioni di PCR che rappresenta un indice prognostico sfavorevole per cardiopatia. Le interleuchine sono citochine prodotte da cellule dell'immunità. Esse hanno importanza sia nelle malattie infiammatorie che neoplastiche e si correlano con la diagnosi e l'evoluzione clinica di queste affezioni. Fra queste molecole TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor - alfa*), IL-1beta (*interleuchina 1-beta*) e IL-6 (*interleuchina-6*) sono potenti attivatori del fattore di trascrizione NF-kB.

### ***Il laboratorio nello stress ossidativo***

I radicali liberi comprendono specie ossigenoreattive (ROS) e nitroreattive (RNS). Essi sono in grado di danneggiare molecole organiche (lipidi, carboidrati, proteine e polinucleotidi) ed alterare l'equilibrio redox, fra ossidanti ed antiossidanti, che risulta importante nella preservazione della normale funzione cellulare. La principale sorgente di ROS è rappresentata dai mitocondri e da cellule immunitarie. I ROS sono i radicali liberi più studiati e conosciuti in quanto in grado di modulare l'espressione di numerosi geni attraverso la regolazione

---

dei fattori di trascrizione Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) ed NF-κB (*Nuclear Factor-κB*). Il primo attiva la trascrizione di centinaia di geni, molti dei quali hanno funzioni antiossidanti e citoprotettive. Il secondo riveste un ruolo importante nell'infiammazione e nella carcinogenesi e si presenta costitutivamente attivato in molti tumori. Lo **stress ossidativo** è il risultato di uno squilibrio tra la formazione di specie ossigenoreattive (ROS), composti enzimatici antiossidanti e non. Esso è oggi considerato il fattore più importante dell'invecchiamento e delle patologie correlate. L'identificazione di markers attendibili dello stress ossidativo rappresenta il punto focale di molti studi tanto che numerose molecole sono state proposte e per alcune di esse esiste un consenso nella validazione, standardizzazione e riproducibilità. Il *ROS test (radicali liberi)* e il *BAP test (potenziale biologico antiossidante)* che stima la concentrazione ematica di sostanze antiossidanti sono esami di primo livello per una sorta di check-up metabolico.

### ***L'infiammazione cronica di basso grado nella Sindrome Metabolica***

La sindrome metabolica rappresenta un fattore di rischio delle malattie della terza età e dei tumori. L'esame obiettivo ed alcune indagini di laboratorio permettono di diagnosticare l'affezione. È sufficiente la misurazione della pressione arteriosa, del girovita, la determinazione della glicemia a digiuno, del colesterolo HDL e dei trigliceridi per giungere alla diagnosi. La sindrome metabolica è una vera malattia endocrina responsabile della liberazione di adipochine e di mediatori dell'infiammazione che sono la causa di malattie cardiovascolari, degenerative e tumorali. Un elemento comune alle varie componenti della sindrome è rappresentato dall'insulinoreistenza. È questa una condizione caratterizzata da una bassa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina responsabile dell'aumento di secrezione dell'ormone da parte del pancreas che stimola la produzione di fattori di crescita. Sindrome metabolica e diabete di tipo 2 sono condizioni frequenti nella terza età e da correlare con uno stile di vita non salutare, un regime dietetico pro-infiammatorio e l'inattività fisica. Le indagini di

---

laboratorio permettono di diagnosticare, valutare e monitorare l'entità di un processo infiammatorio, sia esso acuto o cronico, anche di basso grado, e la sua evoluzione nel tempo in risposta alle terapie. La condizione di insulinoresistenza può essere identificata determinando l'*Indice HOMA (Homeostasis Model Assessment)*. E' questo un semplice test che calcola il rapporto fra glicemia ed insulinemia. Se il valore del test è superiore a 2,5 è consigliabile un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati o addirittura una dieta chetogenica. Anche il *rapporto Trigliceridi/HDL*, quando è aumentato, è espressione di un eccesso di insulina.

### ***L'infiammazione nelle malattie intestinali***

Il microbiota intestinale partecipa all'induzione ed al mantenimento dell'*inflammaging*. Degenerazione del sistema nervoso intestinale, alterazioni della motilità dell'intestino e minore efficienza della mucosa enterica che si verificano con l'invecchiamento, si associano ad aumento delle citochine pro-infiammatorie e a variazioni del microbiota intestinale. Fra i batteri risulta un aumento dei Proteobacteria che determinano infiammazione locale e sistemica e la diminuzione dei batteri produttori di butirrato che esercitano attività antinfiammatoria. Molecole derivanti dal microbiota presenti nel sangue possono attivare i macrofagi verso una condizione pro-infiammatoria. Quando la mucosa intestinale entra in sofferenza permette il passaggio di sostanze e microrganismi intestinali con potere antigenico. In tal caso si verificano reazioni immuno-infiammatorie che sono responsabili di infiammazione cronica di basso grado che predispone allo sviluppo di patologie autoimmuni, dermatologiche, etc. Ne sono un esempio le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI o IBD), etc. Fra gli esami diagnostici di MICI rientrano la determinazione dei *markers anticorpali ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili)* e *ASCA (anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae)*. Per una valutazione dello stato infiammatorio intestinale risultano utili la *calprotectina fecale*, la determinazione della *zonulina* (fecale e sierica), il *disbiosi test* (dosa i metaboliti del triptofano). Per la diagnosi di Celiachia possono essere determinati gli *anticorpi anti-transglutaminasi* e *anti-endomisio*.

---

## ***L' infiammazione nelle malattie reumatologiche***

Gli esami di laboratorio sono generalmente insufficienti per porre diagnosi in reumatologia in quanto gravati da falsi positivi e falsi negativi. L' orientamento diagnostico si fonda soprattutto su una accurata raccolta dell'anamnesi, la valutazione delle modalità di comparsa e della sede delle manifestazioni infiammatorie, l'esame obiettivo correlati da esami di laboratorio di routine. Le indagini possono essere distinte in:

- a) **indici specifici di flogosi**: sono rappresentati da VES e proteina C reattiva. Quest'ultima aumenta rapidamente nella fase acuta del processo infiammatorio e torna nella norma nelle fasi di remissione.
- b) **indagini diagnostiche**: sono rappresentate dai Fattori reumatoidi, da anticorpi-anticitrullina, anti-nucleo (ANA) , anti dsDNA, anti-ENA, anti-fosfolipidi, anti-citoplasma dei neutrofil.

Altre indagini sono rappresentate da: complementemia, uricemia, enzimi muscolari, titolo antistreptolisinico, crioglobuline, tipizzazione HLA, esame del liquido sinoviale.

Moderata anemia, piastrinosi, diminuzione dell'albuminemia e aumento delle alfa-2 e gammaglobuline sono spesso presenti nelle flogosi croniche.

- c) **esami per il monitoraggio delle terapie** permettono di valutare possibili effetti iatrogeni sull'apparato ematopoietico, fegato e rene.

**Artrite enteropatica**: le MICI si associano con elevata frequenza a manifestazioni a carico di altri distretti (regione oculare, vie biliari, cute e mucose) ma, in particolare, a carico dell'apparato muscolo scheletrico. Queste ultime sono quelle di maggior riscontro e vengono definite con il termine di artrite enteropatica o enteroartrite pauci o poliarticolare. Essa può precedere la sintomatologia intestinale.

**Patologia articolare neoplastica**: le neoplasie, anche se raramente, possono svilupparsi a carico di strutture articolari (sarcoma sinoviale, sarcoma a cellule chiare) ed hanno un elevato grado di mortalità. Sono anche possibili **sindromi paraneoplastiche di interesse reumatologico** fra cui le dermato-polimiositi, poliartriti, polimialgia reumatica, vasculiti, etc.

In conclusione il laboratorio reumatologico è ricco di falsi positivi e negativi tanto che “ogni procedimento diagnostico deve procedere per steps successivi, razionali e clinicamente contestualizzati” (Govoni M. *Gli esami diagnostici in reumatologia. Ferrara, 2012*)

<b>IL LABORATORIO NELL'INFIAMMAZIONE</b>	
<b>Proteina C reattiva</b>	<b>VES</b>
<b>Fibrinogeno</b>	<b>Albuminemia</b>
<b>Transferrinemia</b>	<b>Emocromo con formula leucocitaria</b>
<b>INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO</b>	
<b>proteina C reattiva ad alta sensibilità</b>	<b>interleuchine pro-infiammatorie</b>

<b>SINDROME METABOLICA</b>	
<b>Misurazione del girovita e della Pressione arteriosa</b>	
<b>Misurazione del Peso e dell' Altezza per il calcolo del BMI</b> ( <i>Body Mass Index</i> = Indice di Massa Corporea)	
<b>Glicemia a digiuno</b>	<b>Trigliceridi</b>
<b>Colesterolo HDL</b>	<b>Rapporto trigliceridi/HDL</b>

<b>STRESS OSSIDATIVO</b>	
<b>ROS TEST</b>	<b>BAP TEST</b>

<b>INFIAMMAZIONE NELLE MALATTIE INTESTINALI (MICI o IBD)</b>	
<b>ANCA</b>	<b>ASCA</b>
<b>Calprotectina fecale</b>	<b>Zonulina sierica</b>
<b>Disbiosi Test</b>	<b>ricerca della Candida (feci)</b>
<b>CELIACHIA</b>	
<b>Anticorpi anti-transglutaminasi</b>	<b>Anticorpi anti-endomisio</b>

## INFIAMMAZIONE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

**Anamnesi accurata e attenta osservazione delle manifestazioni cliniche**

**Proteina C reattiva**

**VES**

### Esami utili per l'orientamento diagnostico

- Per la diagnosi di artrite reumatoide:
  - Fattore reumatoide: RF-IgM** (*Rheumatoid Factor IgM*)= anticorpi diretti verso la porzione Fc delle IgG;
  - Anticorpi anticitrullina ACPA** (*Anti-Citrullinated Protein Antibodies*).
- Per la diagnosi di malattie autoimmuni sistemiche (Lupus eritematoso, etc.):
  - Anticorpi anti nucleo ANA** (*Anti Nuclear Antibodies*)

## INTERLEUCHINE PRO-INFIAMMATORIE

<b>IL-1b</b>	<b>IL-1b</b> è una citochina che ha un ruolo nelle malattie autoimmuni, cardiache e nel cancro.
<b>IL-18</b>	<b>IL-18</b> , strutturalmente simile a IL-1b, ha un ruolo anche nella sindrome metabolica e nell'arteriosclerosi.
<b>IL-6</b>	<b>IL-6</b> è una citochina multifunzione coinvolta nella patologia infiammatoria, infettiva, tumorale, ma anche nei processi metabolici. E' un marker nelle infezioni, malattie autoimmuni, cancro.
<b>IL-8</b>	<b>IL-8</b> ha funzioni chemotattiche, primariamente dei neutrofili, stimolando la migrazione e la fagocitosi. Questa citochina è un potente promotore dell'angiogenesi.
<b>TNF-alfa</b>	Aumenta nella riacutizzazione delle manifestazioni articolari dell'artrite reumatoide. Contribuisce alla demielinizzazione del SNC da sclerosi multipla ed aumenta nelle fasi di riacutizzazione della malattia.



*Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato  
scaricabile dal sito [www.legatumoriprato.it](http://www.legatumoriprato.it)*