

## Effetti sistemici della infiammazione

- La reazione infiammatoria ha effetti prevalentemente localizzati al sito di danno.
- In alcuni casi può verificarsi anche una reazione sistemica dell'organismo mediata dalla secrezione di citochine, quali **IL-1**, **TNF- $\alpha$** , **IL-6**, **IFN- $\gamma$** , soprattutto da parte dei macrofagi.
- Queste citochine attraverso il sangue raggiungono vari organi (effetto endocrino), stimolando le cellule che ne esprimono i recettori specifici a livello di fegato, midollo osseo, apparato muscolo-scheletrico, SNC e cuore.
- Le alterazioni sistemiche conseguenti alla infiammazione determinano la **reazione di fase acuta, o sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)**.

# Effetti sistemici della infiammazione o reazioni di fase acuta



# Effetti sistemici della infiammazione o reazioni di fase acuta

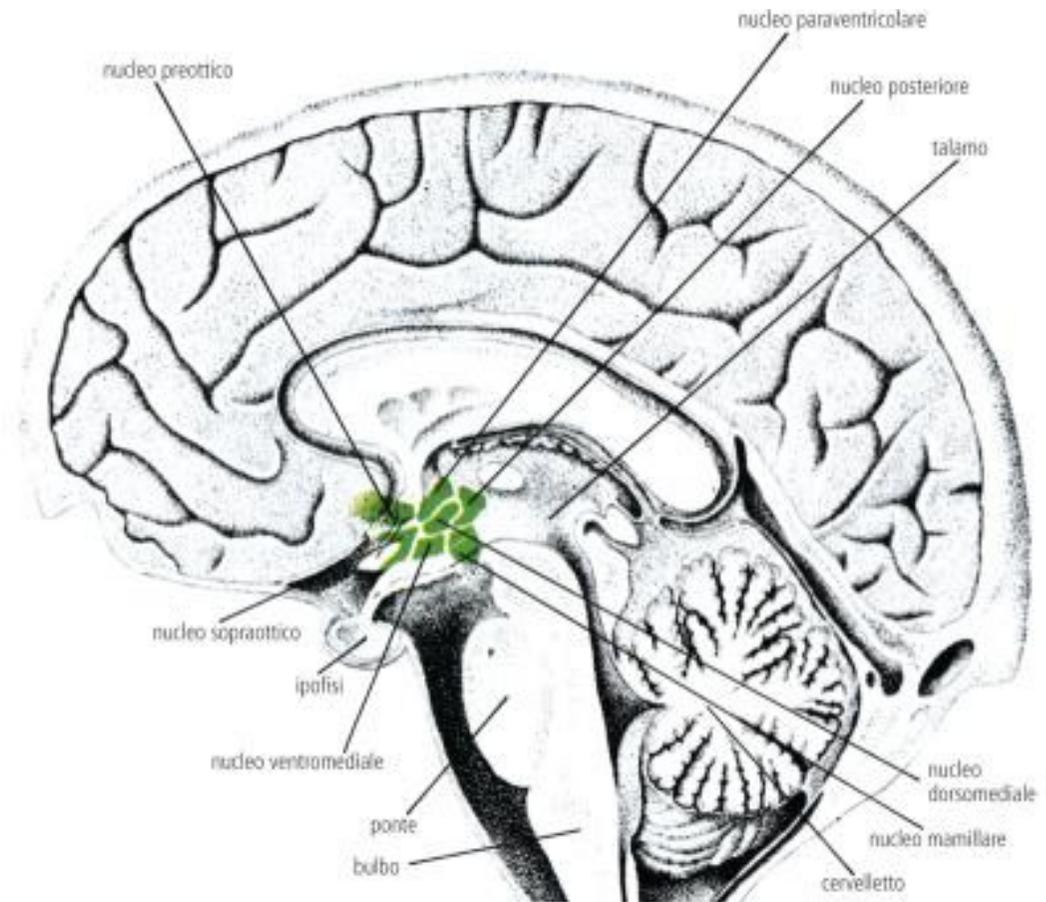
produzione di  
**IL-1 e TNF**

➔ **Febbre o ipertermia febbrile**

# Febbre o ipertermia febbrile

Alterazione funzionale dei neuroni dei centri ipotalamici responsabili della **termoregolazione**

In condizioni normali la T corporea di riferimento è 37°C. In risposta a variazioni della T ambientale l'ipotalamo attiva sistemi di termoregolazione.



# Termoregolazione

## Meccanismi termodispersivi

- Vasodilatazione
- Trasferimento di calore (conduzione, convezione, evaporazione)

## Meccanismi termoconservativi

- Diminuzione della termodispersione (vasocostrizione)
- Aumento della termogenesi

termogenesi non contrazionale {  
obbligatoria (ormoni tiroidei)  
facoltativa (catecolamine)

termogenesi contrazionale (contrazione muscolare volontaria o involontaria)

## Regolazione **fisiologica** della temperatura corporea in risposta a variazioni della temperatura ambientale

- In ambienti freddi la T corporea tende a scendere sotto i  $37^{\circ}\text{C}$ :
- La risposta termoconservativa sarà  $>$  della risposta termodispersiva
  
- In ambienti caldi la T corporea tende ad aumentare sopra i  $37^{\circ}\text{C}$ :
- La risposta termoconservativa sarà  $<$  della risposta termodispersiva

# Febbre o ipertermia febbrile

## pirogeni esogeni

- **endotossine** dei batteri **gram-negativi** (LPS, lipopolisaccaride)
- **polipeptidi** di alcuni batteri **gram-positivi**
- **prodotti virali**

## molecole endogene

- complessi antigene-anticorpo
- acidi biliari
- prodotti dei linfociti



attivano i monociti-macrofagi inducendo il rilascio di  
**Pirogeni endogeni (citochine)**  
**(IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-8)**

I pirogeni endogeni  
(IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-8)



tramite il sangue raggiungono le cellule endoteliali della  
barriera emato-encefalica  
dove attivano la ciclossigenasi (COX) con produzione di:



Prostaglandina E2 (PGE2)



che diffonde dalle cellule endoteliali fino ai neuroni  
del centro termoregolatore nell'ipotalamo



Provoca innalzamento della soglia di sensibilità  
termica e impostazione di una nuova temperatura di  
riferimento maggiore di 37°C (38, 39, 40, 41°C)

# Febbre o ipertermia febbrile

**I pirogeni determinano la Fase del rialzo termico**

risp termoconservativa > risp termodispersiva

La T si innalza sopra  $37^{\circ}\text{C}$  fino alla nuova T di riferimento  
(es.  $39^{\circ}\text{C}$ )

**Fase del fastigio**

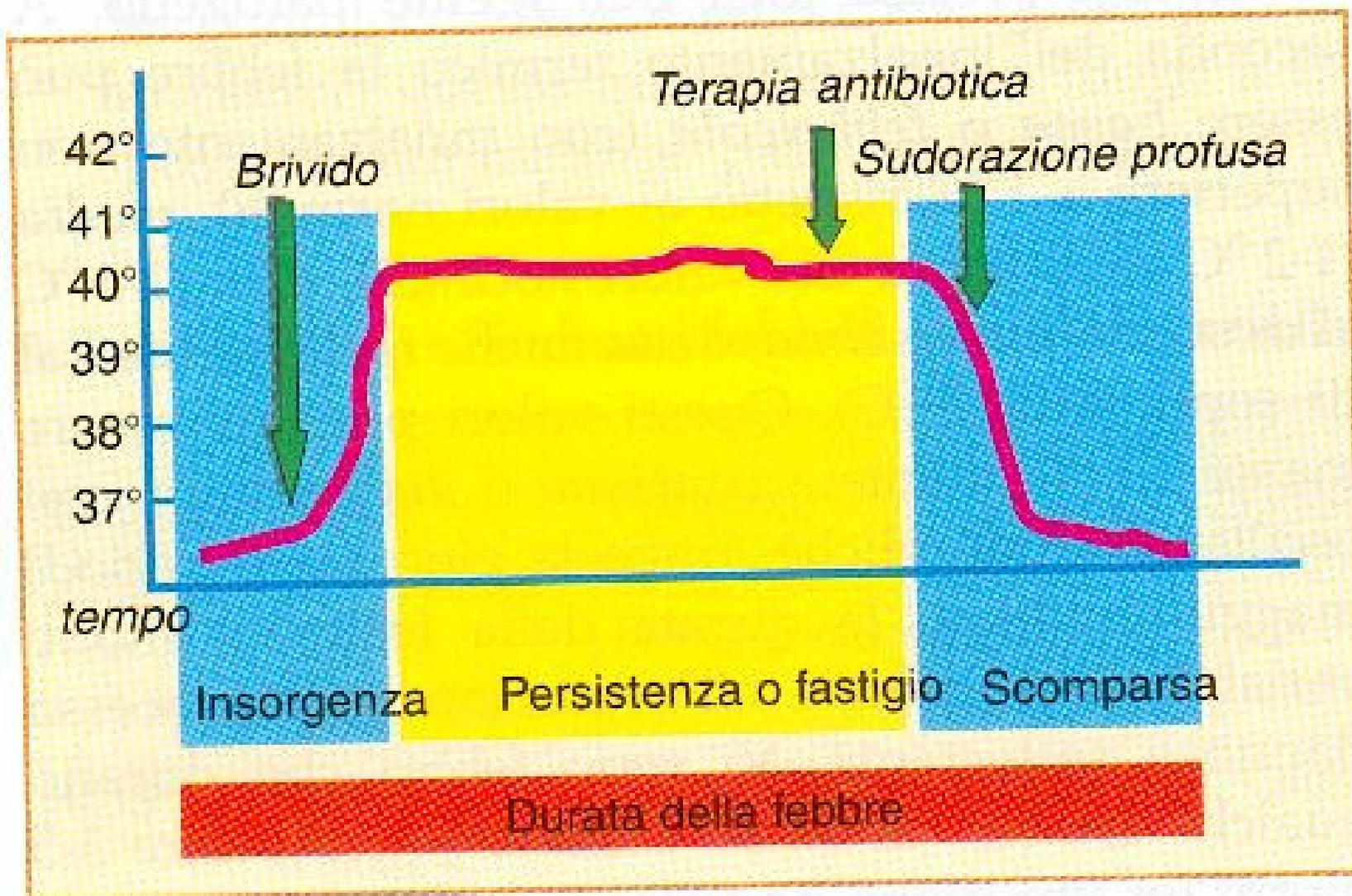
risp termoconservativa = risp termodispersiva

La T rimane costante al nuovo valore di riferimento

**Antipiretici o antibiotici determinano la Fase della defervescenza**

risp termoconservativa < risp termodispersiva

La T si abbassa e ritorna al valore di riferimento di  $37^{\circ}\text{C}$



■ **Figura 35.4 - Curva febbrile della polmonite pneumococcica (febbre continua).**

**Tipi di febbre:** il rialzo termico febbrile assume andamenti caratteristici a seconda delle cause.

**Febbre continua:** si mantiene sempre al di sopra dei  $37^{\circ}\text{C}$  nonostante le oscillazioni giornaliere (tifo *Salmonella typhi*, polmonite pneumococcica)

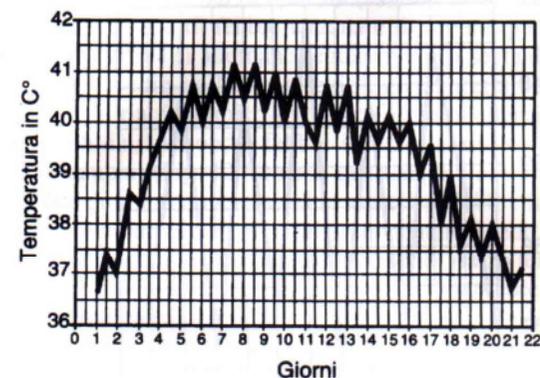


Figura 12.3  
**Tipico decorso della febbre continua.**  
Si noti l'aumento graduale della temperatura (fino al 5° giorno), la fase del fastidio

**Febbre remittente:** la temperatura rimane sempre al di sopra di  $37^{\circ}\text{C}$  anche se nel corso della giornata si hanno variazioni molto alte, anche superiori a un grado (es. nella setticemia)

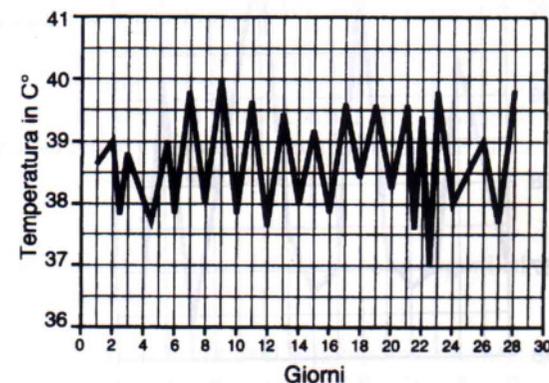


Figura 12.4  
**Decorso della febbre remittente.**  
Si notino l'ampiezza delle oscillazioni quotidiane della temperatura che, però, resta costantemente superiore ai  $37^{\circ}$ .

**Febbre intermittente**: si hanno picchi di **ipertermia** alternati a fasi (ore o giorni) di **apiressia** (assenza di febbre).

Nella malaria, a seconda del ciclo riproduttivo dell'agente eziologico (*plasmodio della malaria*) si ha una febbre quotidiana, terzana (febbre il primo giorno, apiressia il secondo e febbre il terzo) o quartana (febbre il primo giorno, apiressia per due giorni e febbre il quarto)

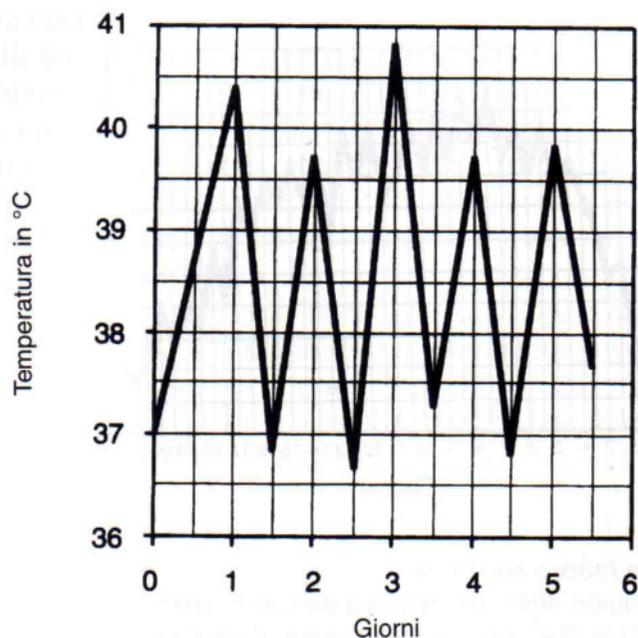


Figura 12.5  
***Decorso della febbre intermittente quotidiana.***

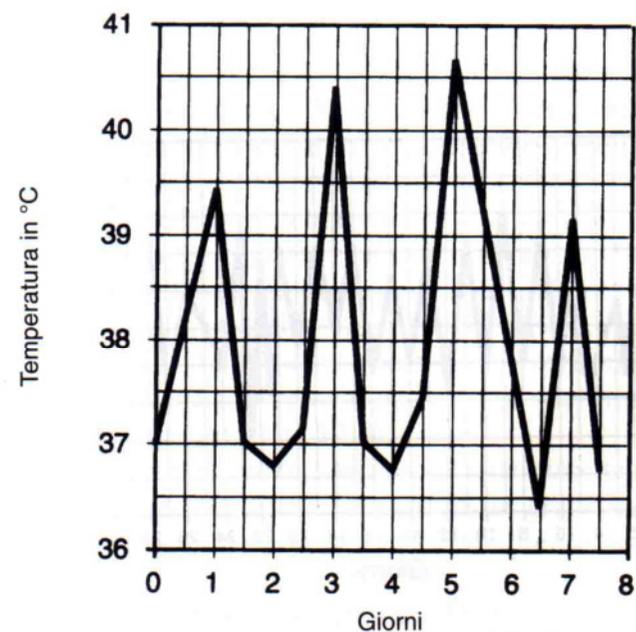


Figura 12.6.  
***Decorso della febbre intermittente (terzana).***

## Febbre ondulante: si

hanno cicli febbrili e afebrili che durano vari giorni con passaggio **graduale** (per crisi) dagli uni agli altri

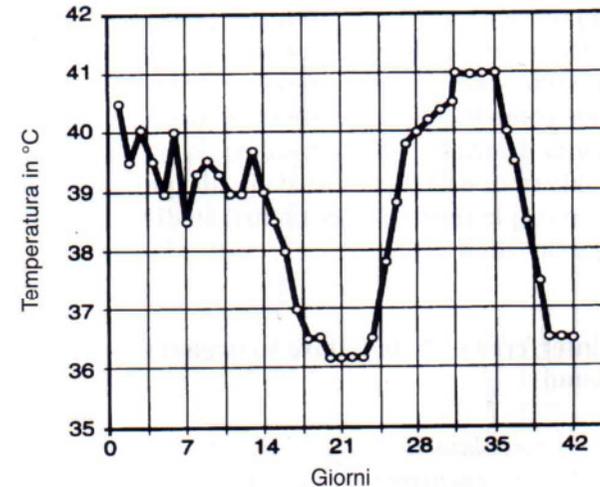


Figura 12.8

### ***Decorso della febbre ondulante.***

Si differenzia dalla febbre ricorrente perchè la caduta della febbre avviene gradualmente per crisi.

## Febbre ricorrente: si

hanno cicli febbrili e afebrili che durano vari giorni come nella febbre ondulante, ma il passaggio fra una fase è l'altra è **improvvisa** (per lisi)

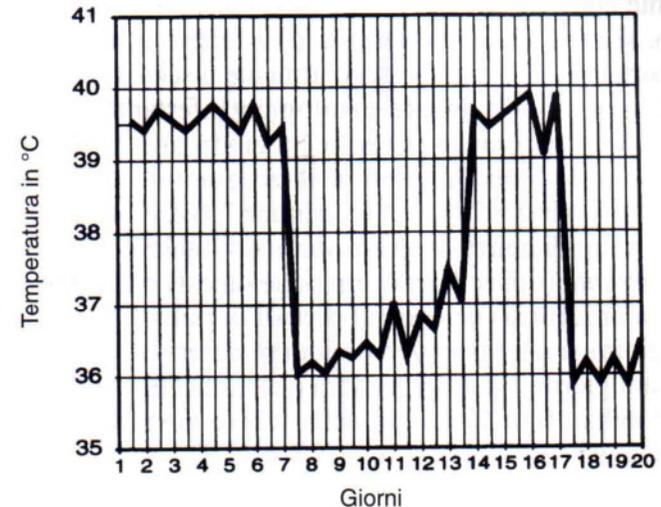


Figura 12.7

### ***Decorso della febbre ricorrente.***

Giorni di apiressia si alternano a giorni di febbre che cade per lisi.

## Alterazioni metaboliche nella febbre

- Innalzamento della temperatura corporea da 1 a 4°C che può aumentare l'efficienza dei meccanismi leucocitari di uccisione e bloccare la replicazione di molti organismi.
- Aumentano tutti i processi ossidativi, con aumento del **metabolismo basale** che si innalza di circa il 4% quando la temperatura raggiunge i 39°C.
- Vengono innanzitutto utilizzati i **carboidrati**, con riduzione delle riserve ed **iperglicemia**.
- Se la febbre si protrae, vengono metabolizzati:
  - **acidi grassi**, con possibile **chetonemia e chetonuria** che producono acidosi
  - **proteine endogene**, con **distruzione delle proteine muscolari**, perdita di peso ed eccessiva eliminazione dell'azoto con le urine
- La maggiore evaporazione di acqua con il **sudore** e con la respirazione provoca **oliguria** (riduzione della quantità giornaliera di urina).

# Interferenze della febbre su organi ed apparati

## Apparato cardiocircolatorio

- Compare tachicardia (aumento di 8 pulsazioni/minuto per ogni °C di temperatura superiore a 37°C)

## Apparato respiratorio

- Si verifica aumento della frequenza degli atti respiratori (polipnea) per stimolazione dei centri respiratori o come conseguenza dell'acidosi

## Apparato digerente

- Comparsa di fenomeni di anoressia (mancanza di appetito) che possono associarsi a nausea e vomito

## Sistema nervoso

- Quando la temperatura raggiunge livelli molto elevati si può avere il delirio

# Effetti sistemici della infiammazione o reazioni di fase acuta

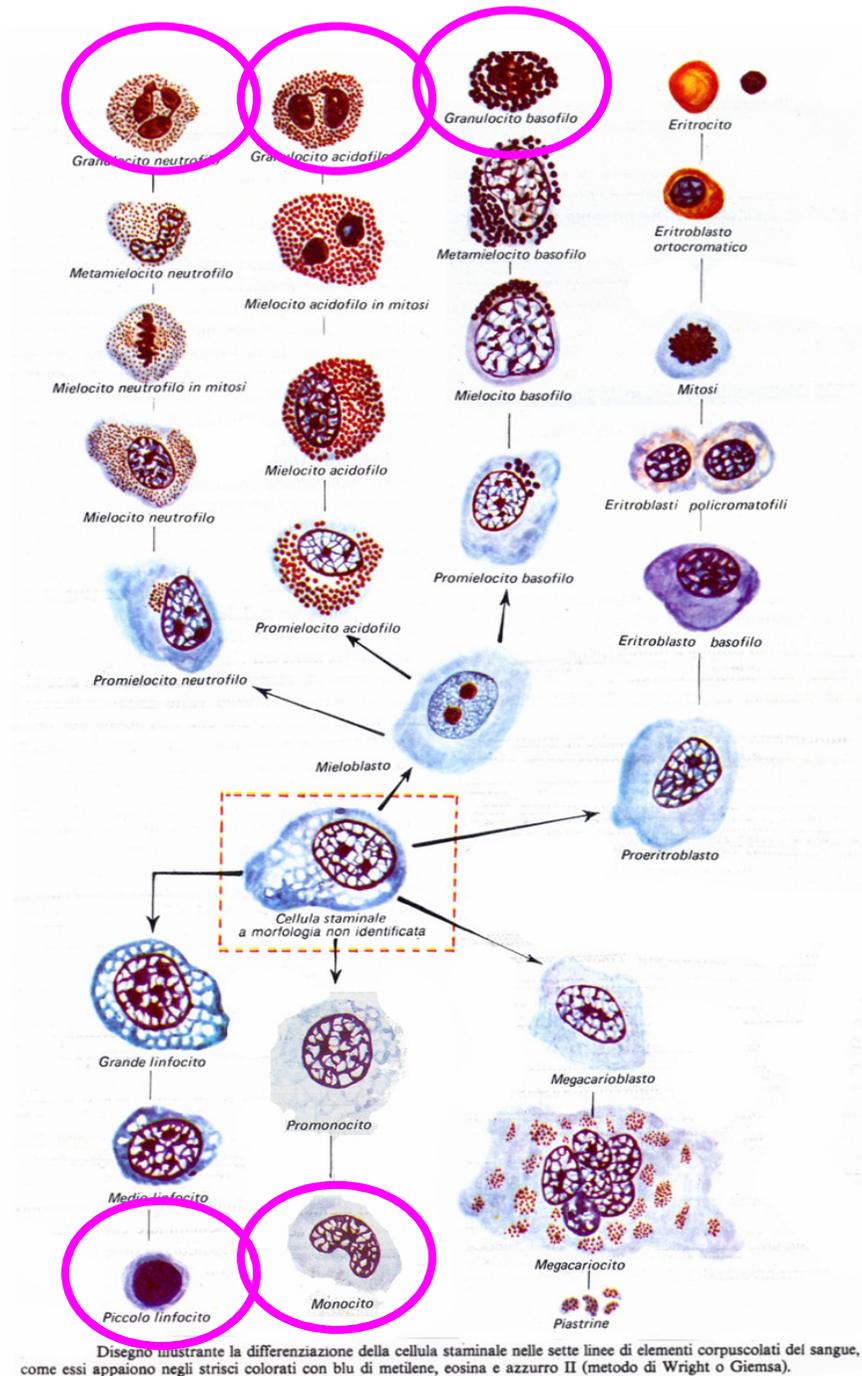
produzione di  
**IL-1 e TNF**

↗ **Febbre o ipertermia febbrile**

↘ **leucocitosi** > 10.000 leucociti/ $\mu$ l per  
aumentata produzione  
midollare

# Leucocitosi

IL-1, TNF- $\alpha$  e altre citochine, quali GM-CSF e M-CSF (CSF= colony stimulating factor) stimolano nel midollo osseo la maturazione ed il rilascio in circolo dei leucociti coinvolti nella reazione infiammatoria



# Leucocitosi

EMOCROMO			Range di normalità
GLOBULI BIANCHI :	8.15	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.00 - 11.00
GLOBULI ROSSI :	5.05	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.80 - 5.80
HGB :	12.4	g/dl	11.5 - 16.5
HCT :	39	%	40 - 54
MCV :	76	fl	76 - 96
MCH :	24.6	pg	27.0 - 32.0
MCHC :	32.1	g/dl	30.0 - 35.0
PLT :	367	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150 - 450
NEUTROFILI :	5.40	$\times 10^3/\mu\text{l}$	2.00 - 7.50
LINFOCITI :	2.07	$\times 10^3/\mu\text{l}$	1.50 - 5.00
MONOCITI :	0.50	$\times 10^3/\mu\text{l}$	0.20 - 1.00
EOSINOFILI:	0.14	$\times 10^3/\mu\text{l}$	0.04 - 0.40
BASOFILI :	0.04	$\times 10^3/\mu\text{l}$	

**Formula leucocitaria**

- ↑ neutrofili (neutrofilia): maggior parte delle infezioni batteriche
- ↑ eosinofili (eosinofilia): asma bronchiale, infiammazioni da parassiti
- ↑ linfociti (linfocitosi): mononucleosi infettiva, rosolia
- ↑ monociti (monocitosi): nelle infiammazioni croniche

# Effetti sistemici della infiammazione o reazioni di fase acuta

produzione di  
**IL-1 e TNF**



**Febbre o ipertermia febbrile**



**leucocitosi**

> 10.000 cellule/ $\mu$ l per  
aumentata produzione  
midollare



stimolazione di monociti/macrofagi



produzione di **IL-6**



stimolazione degli epatociti



sintesi delle **proteine della fase acuta**

## Proteine della fase acuta

- **proteina C reattiva (PCR):** interagisce con i fosfolipidi della parete batterica attivando il componente C1 del complemento. Aumenta in diversi processi infiammatori (AR, spondilite anchilosante), mentre in altri non aumenta sempre (colite ulcerosa, LES); **consente di valutare la risposta alla terapia.**
- **proteina amiloide del siero (SAA):** apoproteina della sottoclasse delle HDL, partecipa allo smaltimento del colesterolo delle cellule in necrosi nel processo di flogosi
- **Fibrinogeno, C3 e C4**
- **alfa1 -antitripsina e alfa1 -antichimotripsina:** bloccano l'azione delle proteasi lisosomiali (effetto protettivo per l'organismo)
- **Pro-calcitonina:** aumenta solo nelle infiammazioni su base infettiva

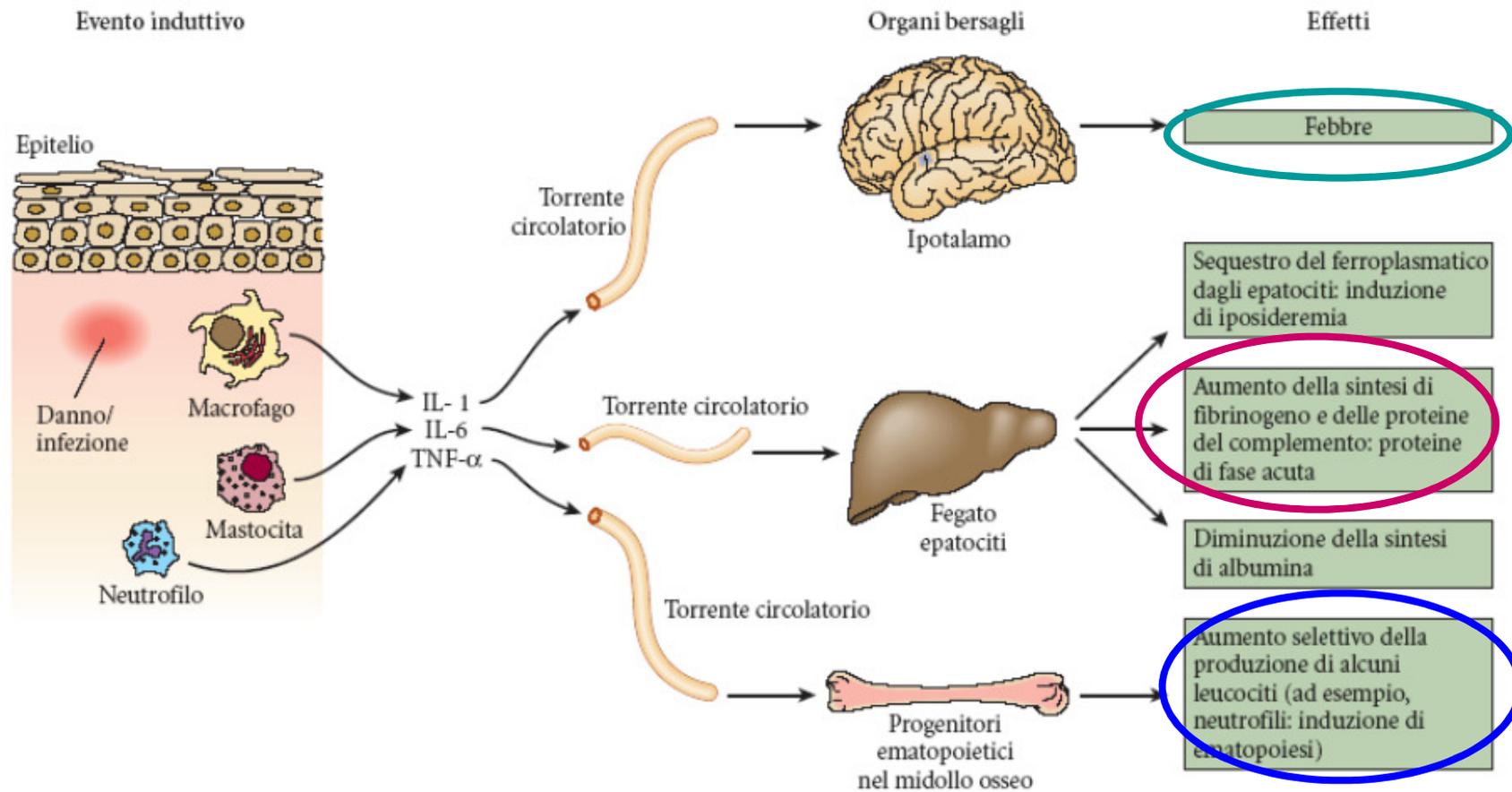
# VES

**Velocità di eritrosedimentazione (VES):** velocità alla quale gli eritrociti sedimentano in una provetta.

La VES può essere aumentata in corso di patologie infiammatorie infettive o non infettive, ma anche nelle neoplasie, nell'IMA, in malattie epatiche, ecc

**Rispetto alla PCR, la VES aumenta e diminuisce più tardivamente rispetto all'inizio e alla fine della malattia.**

	Età	VES media (mm/h)	Range (mm/h)
Uomini	20-49	5	0-13
	50-69	7	0-19
Donne	20-49	9	0-21
	50-69	12	0-28



La risposta infiammatoria sistemica: la risposta della fase acuta. La risposta della fase acuta aumenta la produzione degli effettori che sono stati utilizzati durante il processo infiammatorio (PMN, componenti del complemento) e induce l'innalzamento della temperatura corporea per inibire la crescita microbica. La risposta della fase acuta, prende avvio dalle citochine, prodotte nel sito dell'infezione, che, tramite la circolazione, si dirigono nei tessuti più distanti. La IL-1, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), la IL-6, il fattore inibente la leucemia e l'oncostatina M, sembrano essere le citochine più importanti. I bersagli di queste citochine comprendono l'ipotalamo (che produce le prostaglandine che causano la febbre), il fegato (che inizia a sintetizzare importanti proteine immunitarie a scapito di alcune proteine epatiche) e il midollo osseo (che aumenta la produzione di leucociti come i neutrofilo- reazione chiamata *ematopoiesi inducibile*). Le proteine, la cui sintesi avviene a livello epatico durante la risposta della fase acuta, comprendono molte componenti della cascata del complemento e sono comunemente definite *proteine della fase acuta*.