

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- α** , **IL-6**, **IFN- γ** , 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

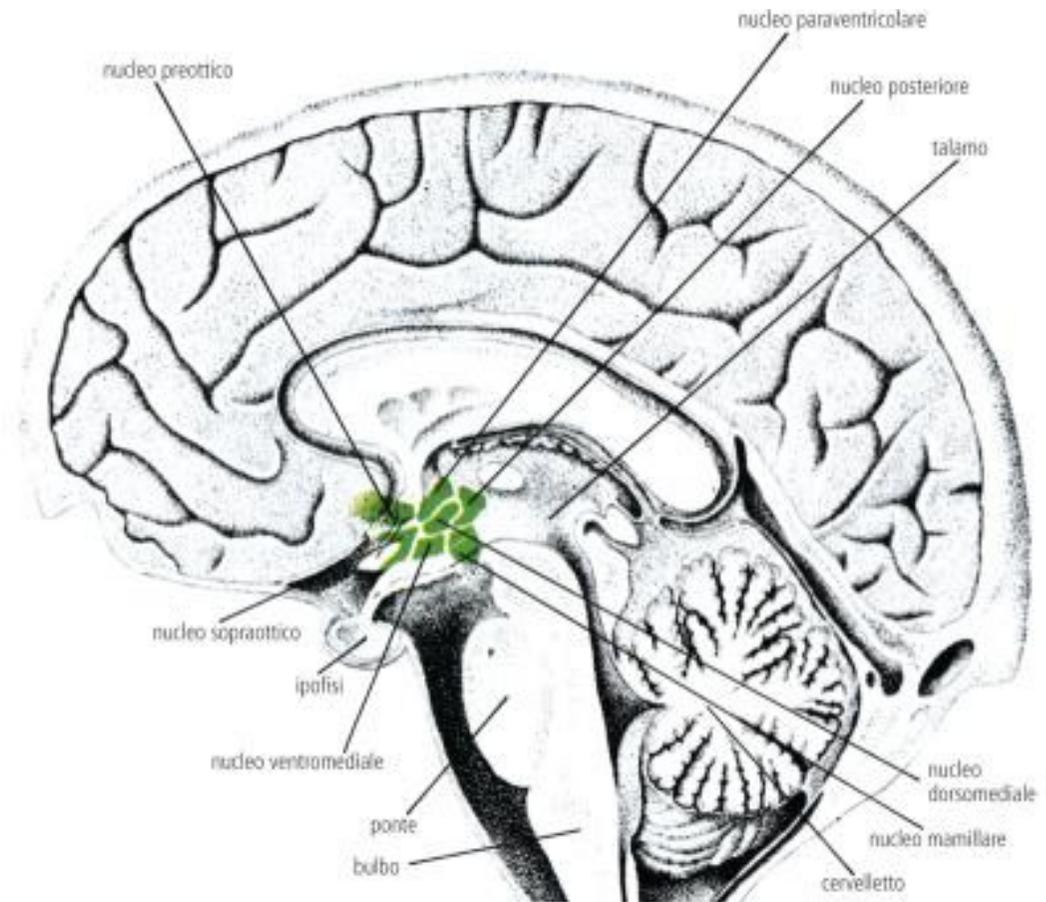
produzione di
IL-1 e TNF

➔ **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°C:
- La risposta termoconservativa sarà $>$ della risposta termodispersiva

- In **ambienti caldi** la T corporea tende ad aumentare sopra i 37°C:
- La risposta termoconservativa sarà $<$ della risposta termodispersiva

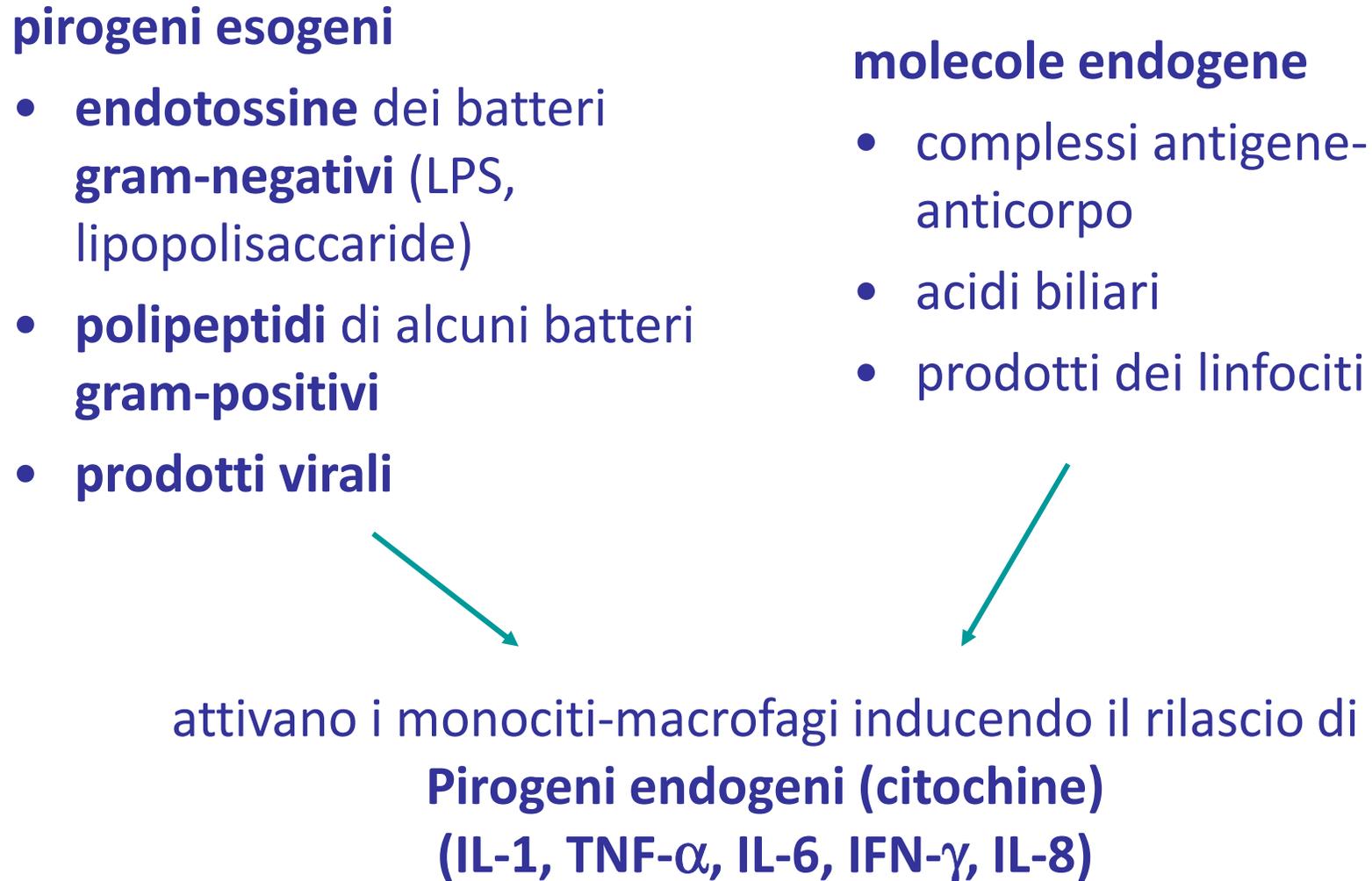
Febbre o ipertermia febbrile

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- α , IL-6, IFN- γ , IL-8)

I pirogeni endogeni
(IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ , 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°C fino alla nuova T di riferimento
(es. 39°C)

Fase del fastigio

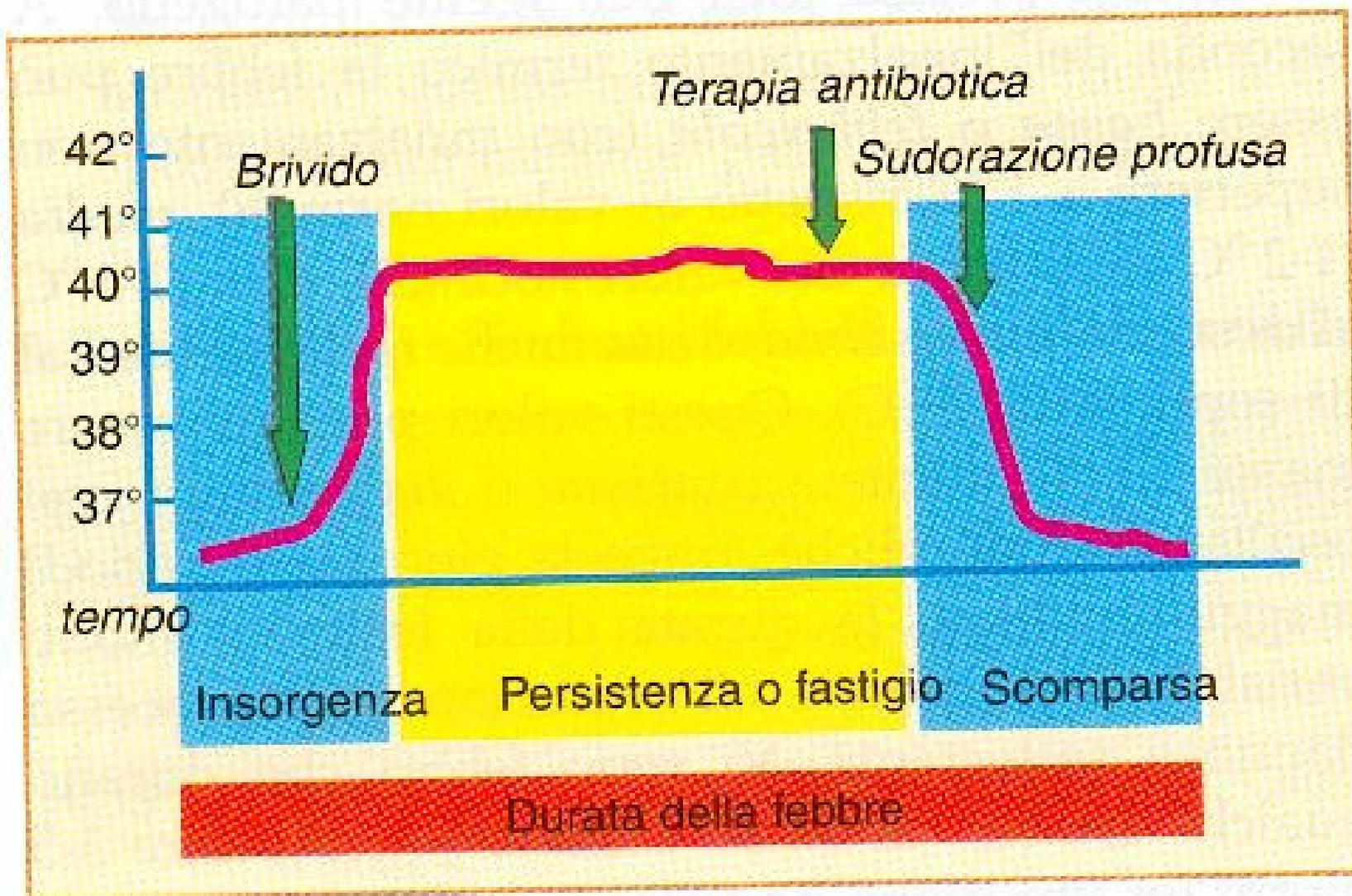
risp termoconservativa = risp termodispersiva

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°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°C nonostante le oscillazioni giornaliere (tifo *Salmonella typhi*, polmonite pneumococcica)

Febbre remittente: la temperatura rimane sempre al di sopra di 37°C anche se nel corso della giornata si hanno variazioni molto alte, anche superiori a un grado (es. nella setticemia)

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)

Febbre ondulante: si hanno cicli febbrili e afebbrili che durano vari giorni con passaggio **graduale** (per **crisi**) dagli uni agli altri

Febbre ricorrente: si hanno cicli febbrili e afebbrili che durano vari giorni come nella febbre ondulante, ma il passaggio fra una fase è l'altra è **improvvisa** (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

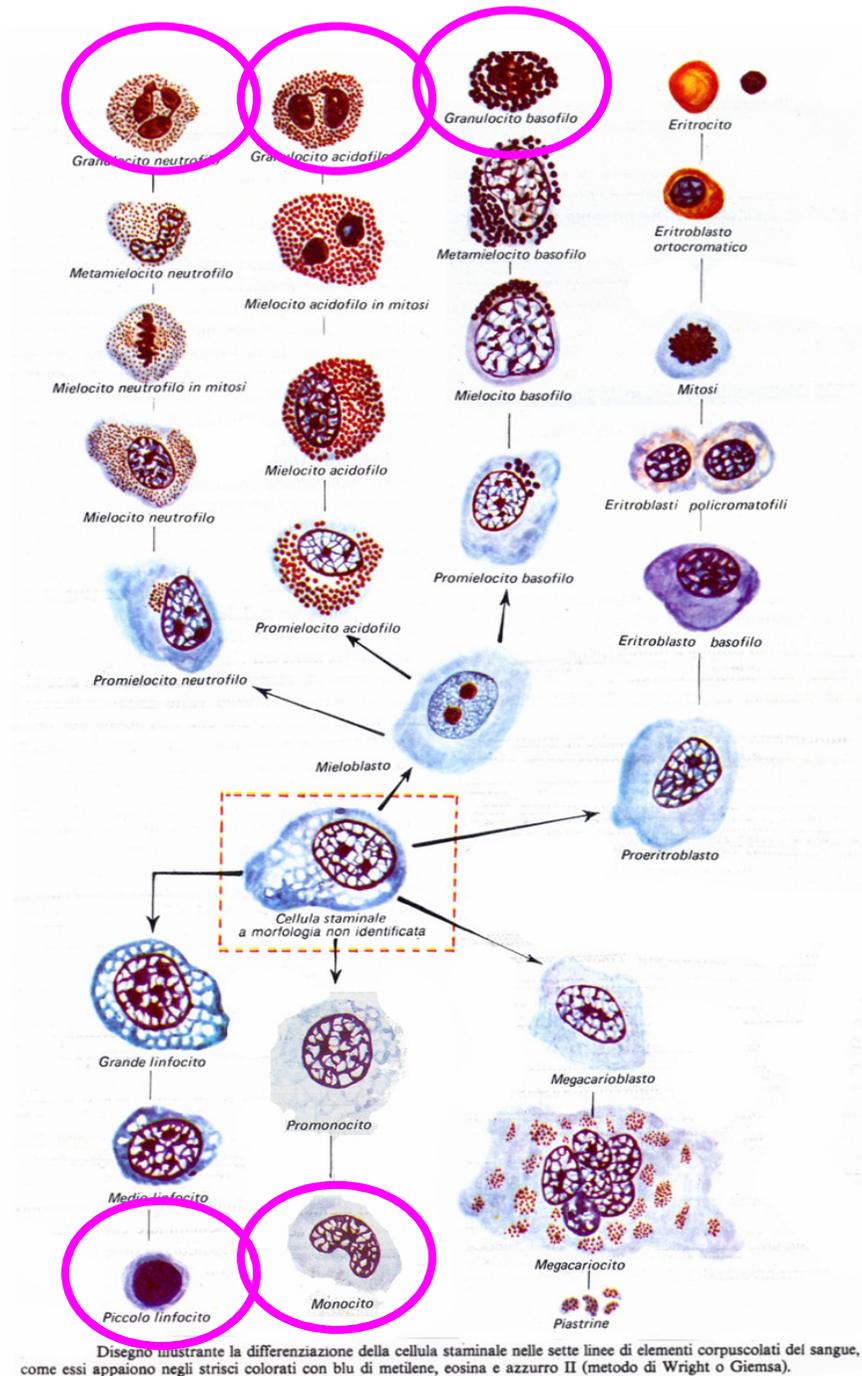
produzione di
IL-1 e TNF

↗ **Febbre o ipertermia febbrile**

↘ **leucocitosi** > 10.000 cellule/ μ l per
aumentata produzione
midollare

Leucocitosi

IL-1, TNF- α 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/ μ 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**
- **Pro-calcitonina:** aumenta solo nelle **infiammazioni su base infettiva**

VES

un altro indice infiammatorio è la **l'aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES)**, ovvero la velocità alla quale gli eritrociti aggregano tra loro e sedimentano in una provetta.

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