

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

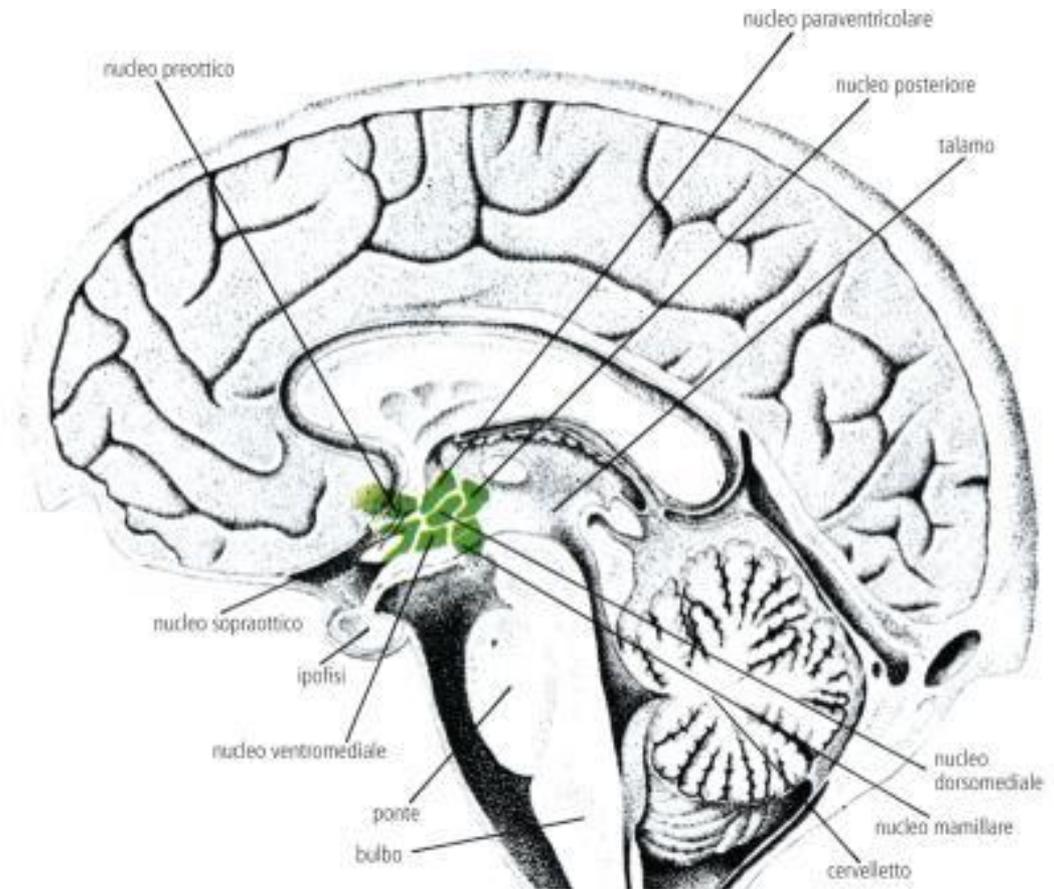
produzione di
IL-1 e TNF

➔ **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

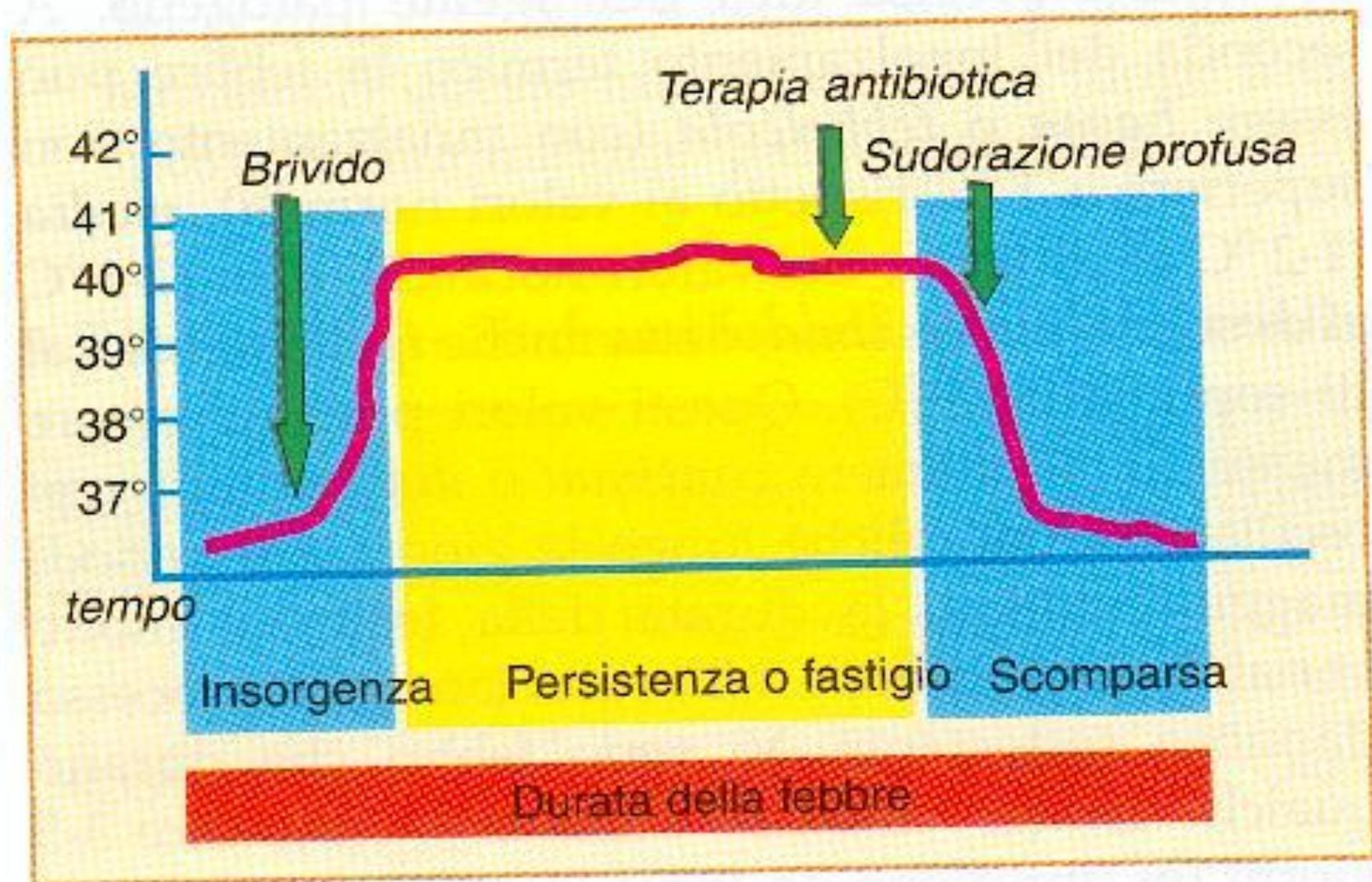
risp termoconservativa = risp termodispersiva

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).**

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.**

Alterazioni metaboliche nella febbre

- 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

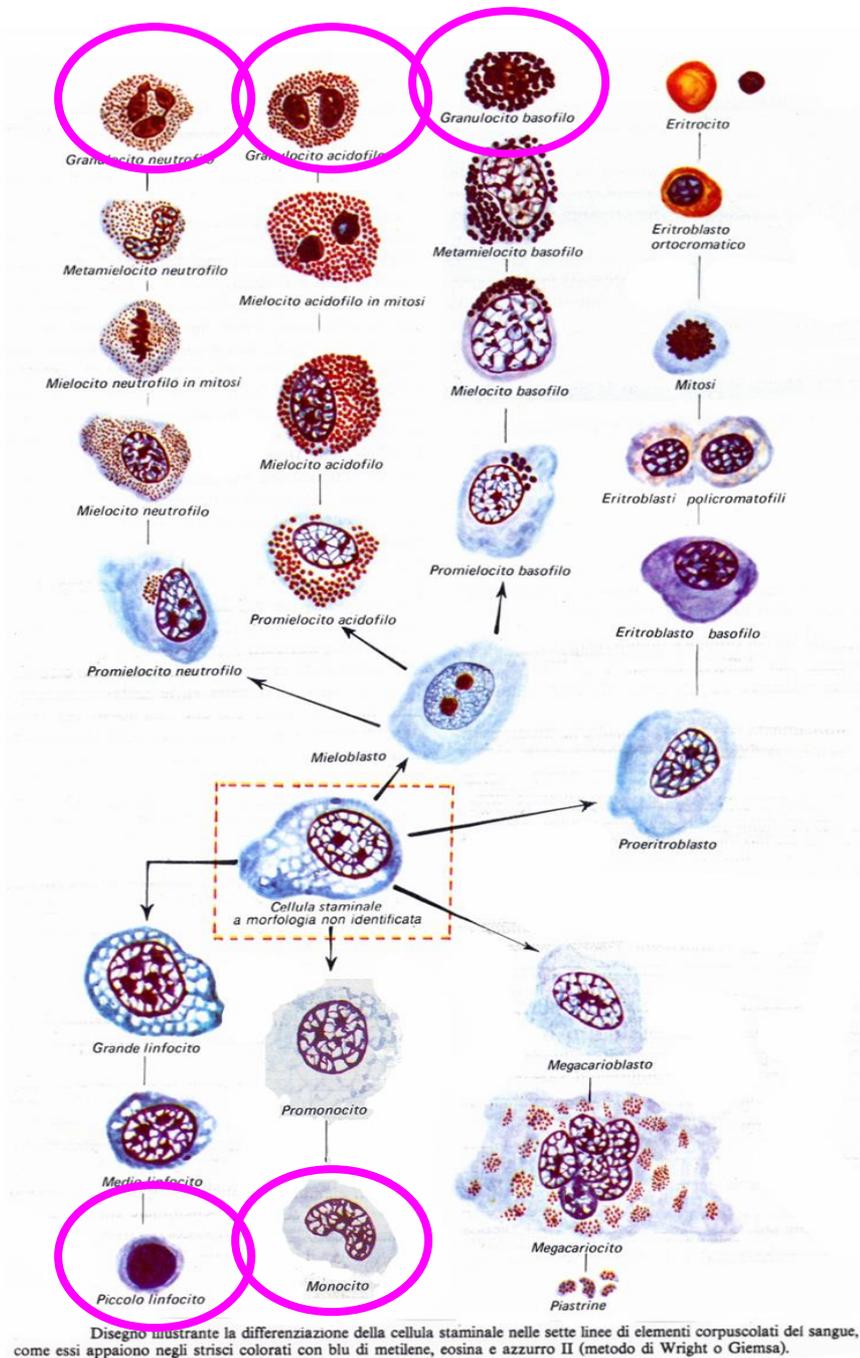


leucocitosi

> 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

Range di normalità

EMOCROMO			
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

↗ Febbre o ipertermia febbrile

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

produzione di
IL-1 e TNF



stimolazione di monociti/macrofagi



produzione di **IL-6**



stimolazione degli epatociti



sintesi delle **proteine della fase acuta**

Proteine della fase acuta

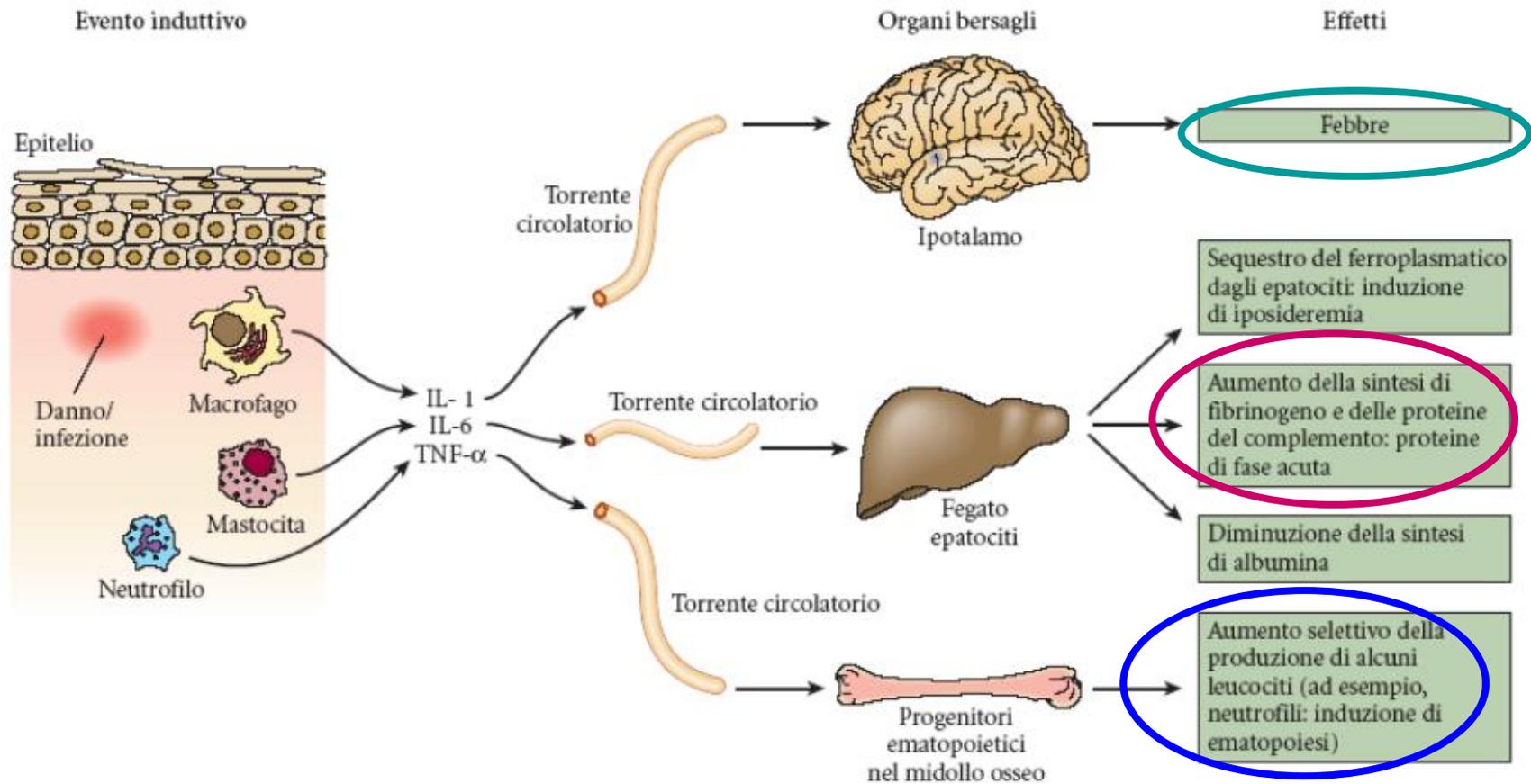
- **proteina C reattiva (PCR):** interagisce con i fosfolipidi della parete batterica attivando il sistema del complemento. Aumenta in diversi processi infiammatori (AR, spondilite anchilosante), mentre in altri non aumenta sempre (colite ulcerosa, LES). **Consente di valutare la risposta alla terapia.**
- **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

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



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- α), 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*.