

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

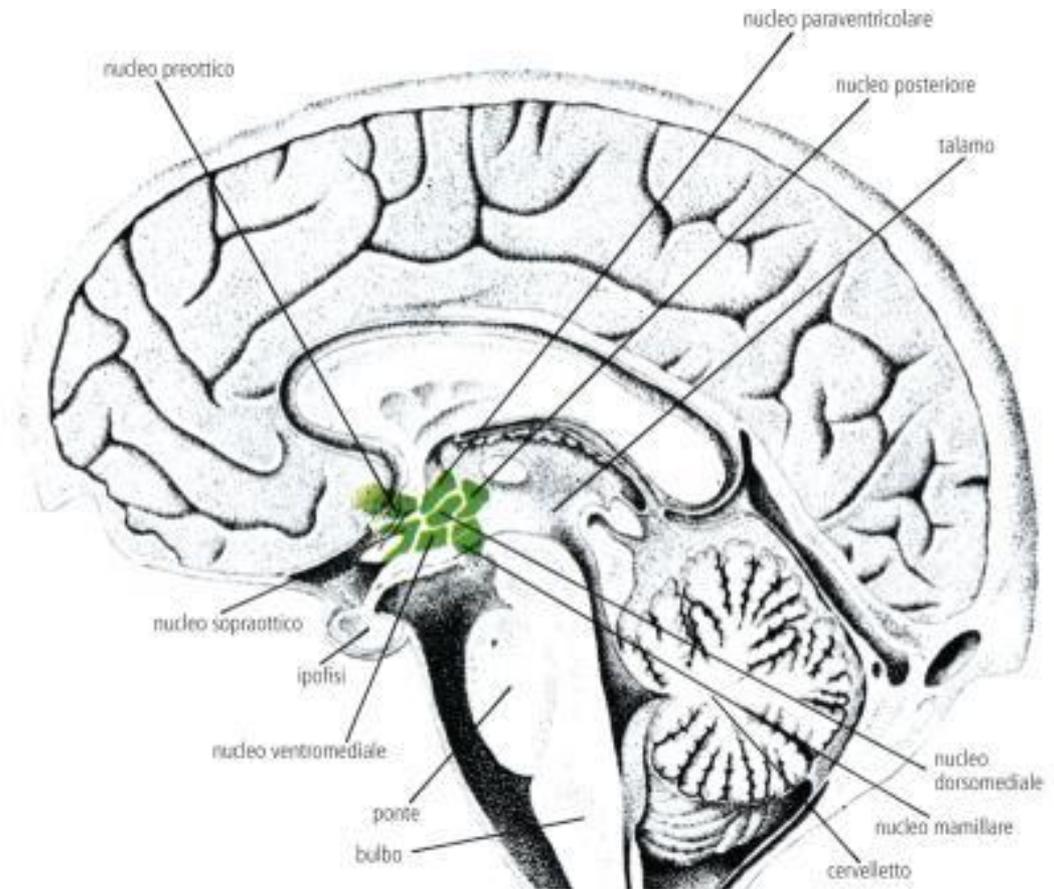
produzione di
IL-1 e TNF

➔ **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

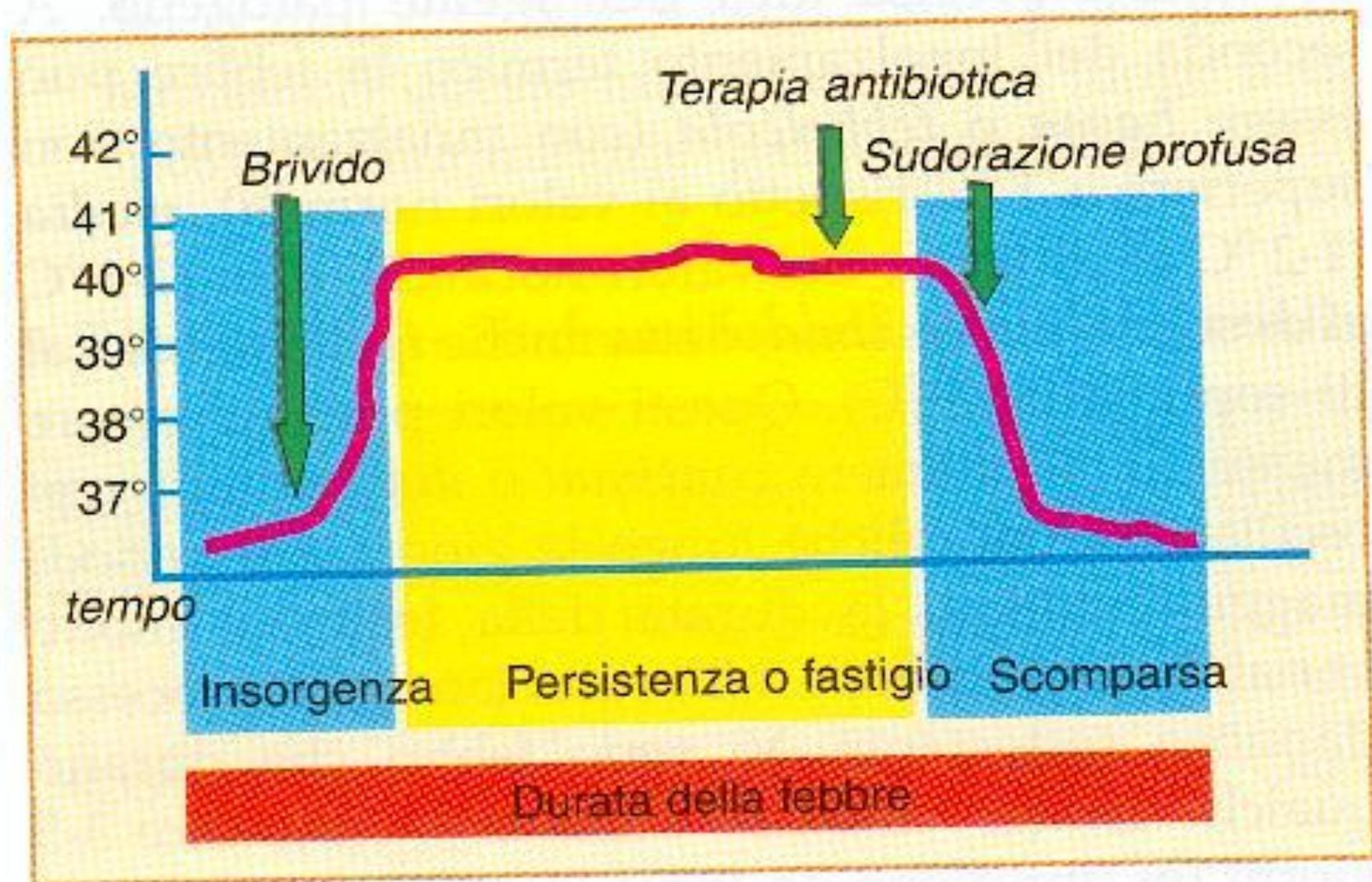
risp termoconservativa = risp termodispersiva

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

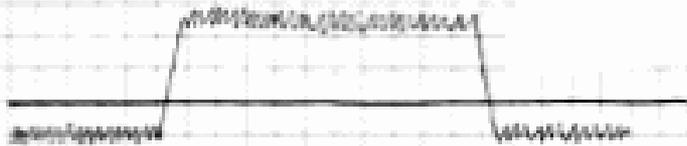


■ Figura 35.4 - Curva febbrile della polmonite pneumococcica (febbre continua).

Tipi di febbre



Febbre continua con oscillazioni $< 1^{\circ}\text{C}$
Febbre continua a remissione brusca



Febbre remittente, oscillazioni $1-2^{\circ}\text{C}$ sempre on



Febbre intermittente con oscillazioni $> 2^{\circ}\text{C}$, on-off



Febbre ondulante



Febbre ricorrente

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

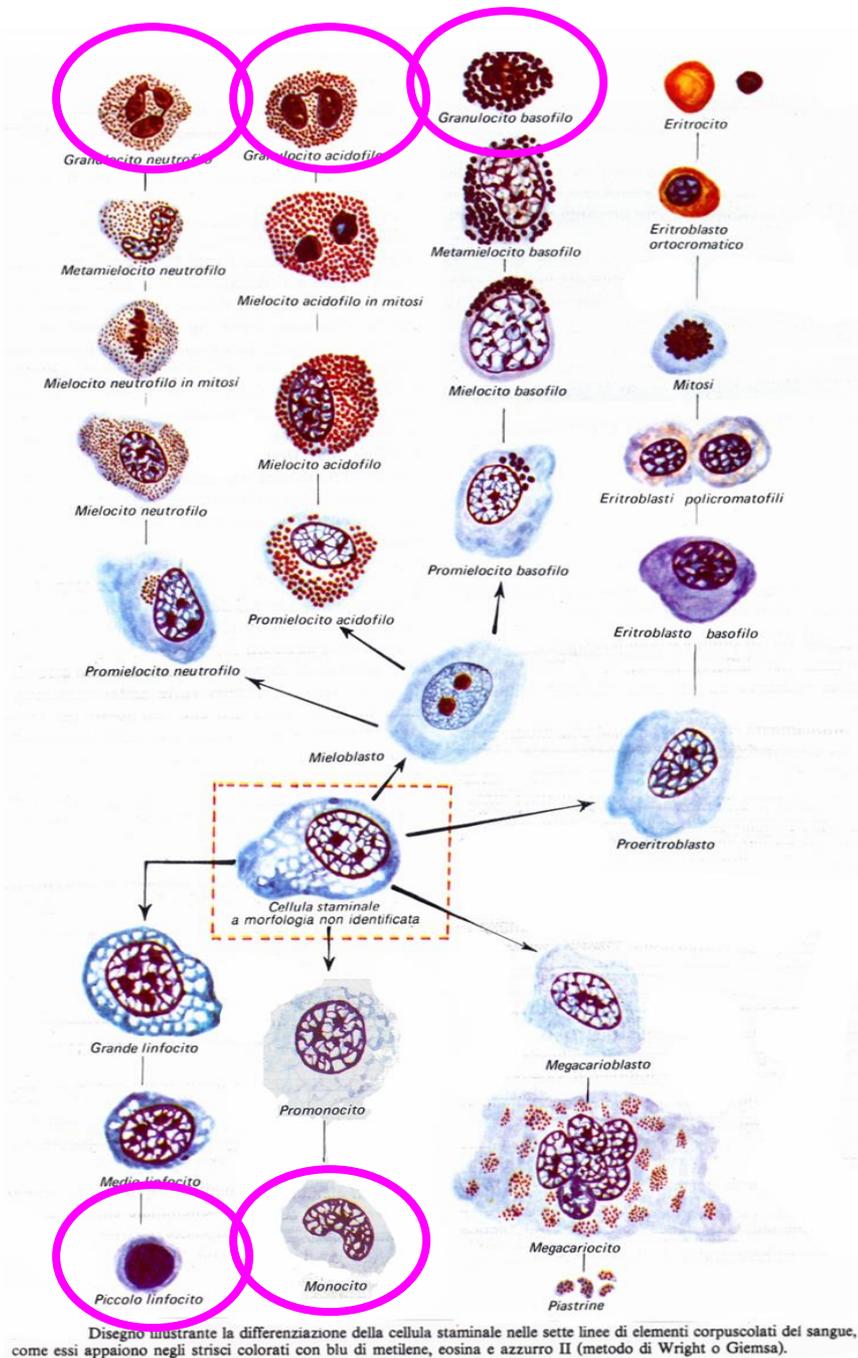


leucocitosi

> 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



Valori di riferimento

EMOCROMO

Leucociti	8.17	x 10.e3 / uL	3.6 - 9.6
Eritrociti	3.45	x10.e6 /uL	uomini : 4.80 - 5.70 donne : 4.20 - 5.00 bambini : 3.90 - 4.80
Emoglobina	10.3	gr/dl	uomini : 15 - 17 donne : 13 - 15 bambini : 12 - 14
Ematocrito	30.2	%	uomini : 41 - 48 donne : 36 - 44 bambini : 34 - 42
MCV	87.5	fL	82.2 - 97.4
MCH	29.9	pico gr	27.6 - 33.3
MCHC	34.2	gr/l	33 - 35.3
RDW	13.1	%	11.6 - 13.7
Piastrine	288	x 10.e3 / uL	150 - 386

FORMULA LEUCOCITARIA

% Neutrofili	81.9>	%	40 - 74
% Linfociti	10.6<	%	19 - 48
% Monociti	4.3	%	3.4 - 9
% Eosinofili	1.8	%	0 - 7
% Basofili	0	%	0 - 1.5
NEUTROF. #	6.69	x 10.e3 / uL	1.9 - 8
LIMPH.#	0.87<	x 10.e3 / uL	0.9 - 5.2
MONO #	0.35	x 10.e3 / uL	0.16 - 1
EOSIN.#	0.15	x 10.e3 / uL	0 - 0.8
BASOF.#	0	x 10.e3 / uL	0 - 0.2

↑ 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**

Quali sono le possibili **cause** dell'aumento della proteina C reattiva?



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