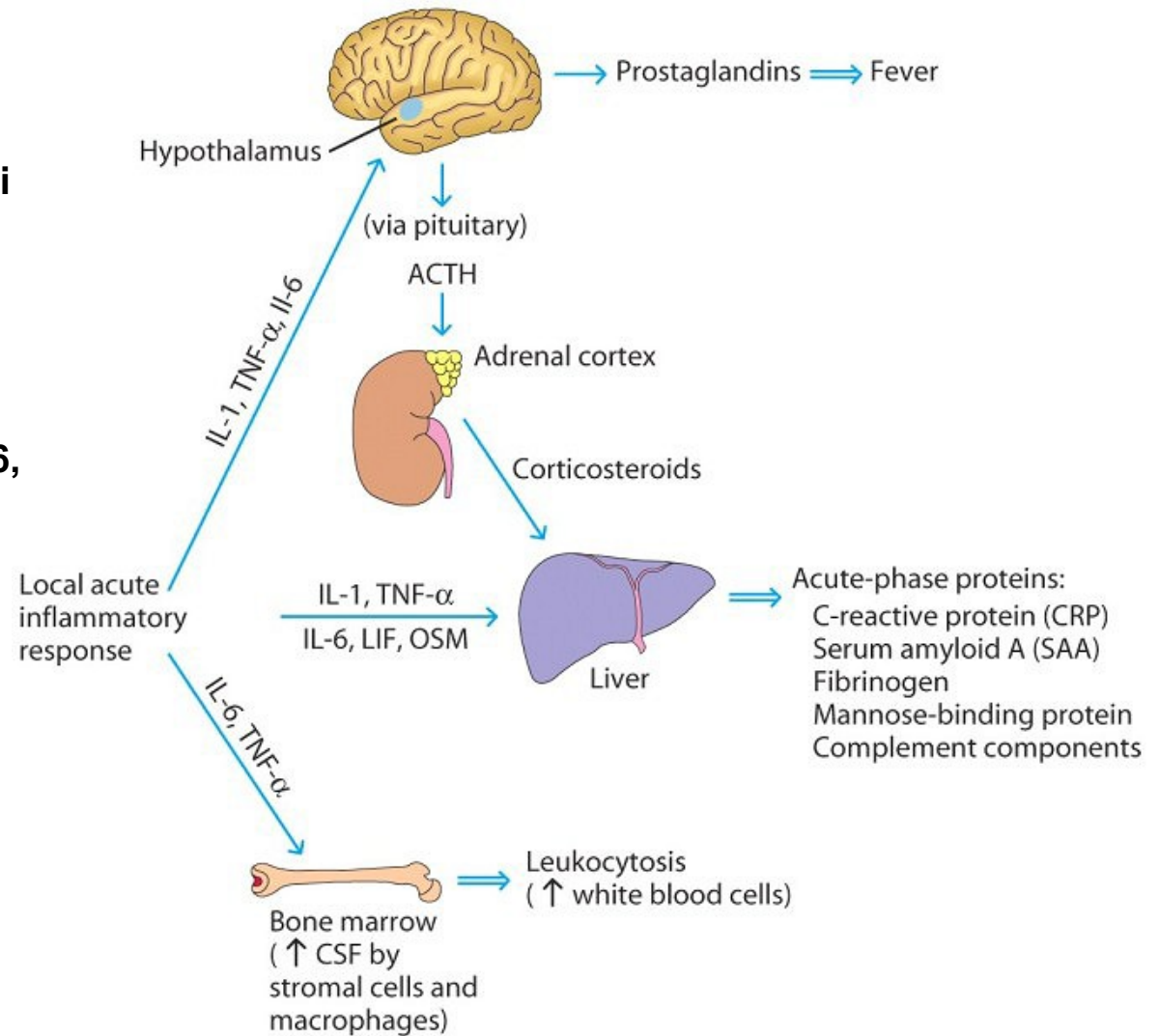


- ✓ **Proteine della fase acuta:**  
aumento aspecifico di proteine del siero
- ✓ **VES:**  
aumento della Velocità di Eritro-Sedimentazione
- ✓ **Leucocitosi:** da PMN, EOS o Linfociti
- ✓ **Shock**
- ✓ **FEBBRE:**
  - Pirogeni esogeni: LPS
  - Pirogeni endogeni: IL-1 & TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN

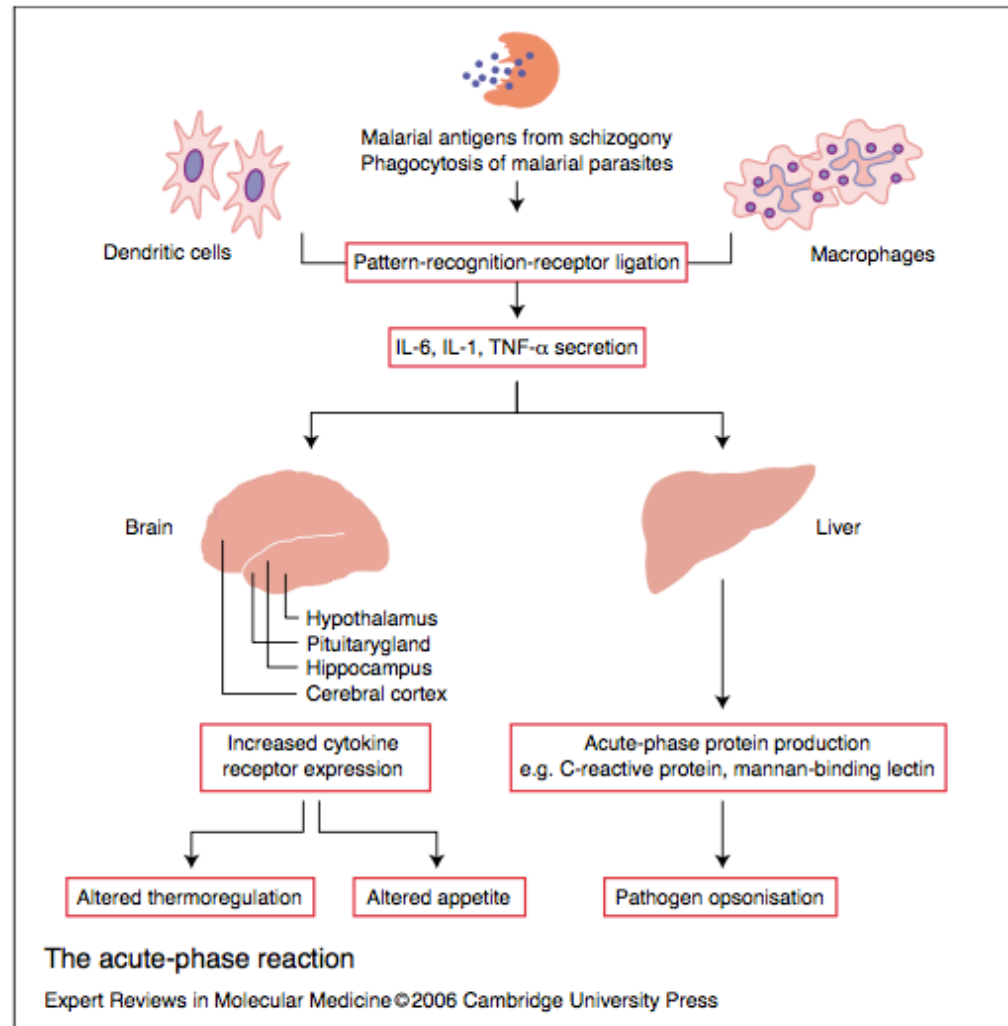
## Effetti sistemici dell'inflammazione



Maurizio Romano, PhD  
 Dipartimento di Scienze della Vita  
 Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste  
 Via A. Valerio, 28  
 Tel: 040-3757316  
 e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

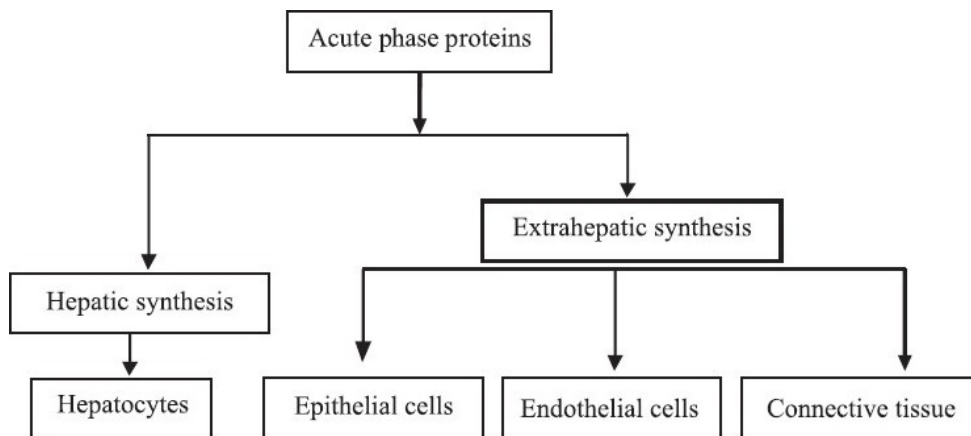
# RISPOSTA di FASE ACUTA



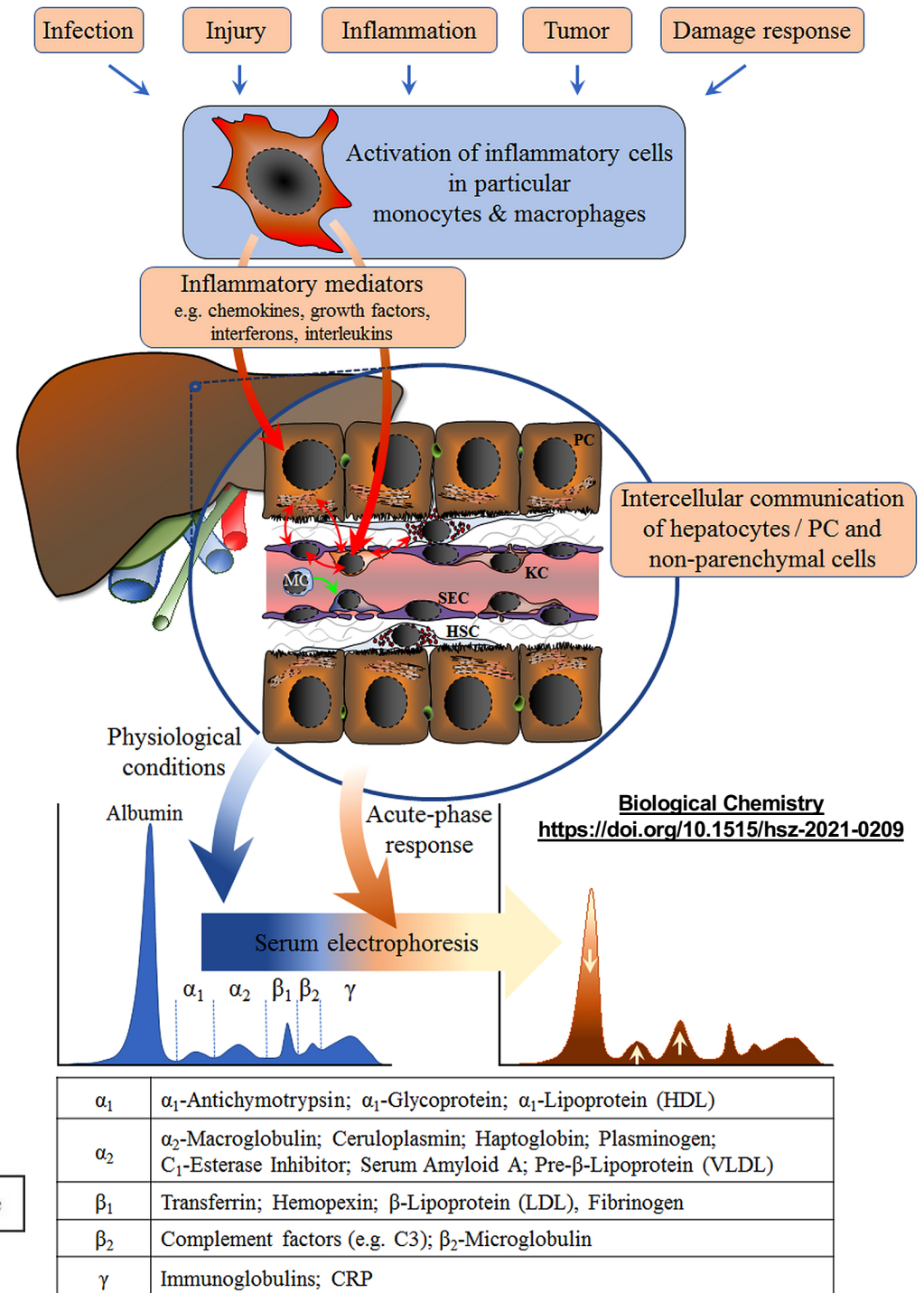
**Figure 2. The acute-phase reaction.** The acute-phase reaction occurs via the secretion of acute-phase cytokines such as interleukin (IL)-6, IL-1 and tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). These cytokines are secreted from antigen-presenting cells such as dendritic cells or macrophages upon recognition of malaria parasites via pattern-recognition receptors. Pro-inflammatory responses upregulate cytokine receptors in different parts of the brain, which mediate the effects of the acute-phase response such as alterations in thermoregulation of the body and loss of appetite. For example, Utsuyama and Hirokawa (Ref. 76) have demonstrated upregulation of the receptors for IL-1 (IL-1R), IL-6 (IL-6) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R) in the hypothalamus and pituitary gland, and the receptor for TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ R) in the cerebral cortex, hippocampus and pituitary gland of the brains of mice injected with lipopolysaccharide (a mimic for sepsis). The acute-phase-response-associated cytokines also trigger the release of acute-phase proteins such as C-reactive protein from hepatocytes in the liver. Acute-phase proteins are opsonic and might help with clearance of malaria parasites.

# Classificazione delle Proteine della Fase acuta

- **Proteine della coagulazione** (fibrinogeno, protrombina)
  - **Proteine del complemento** (C2, C3, C4, C5, etc)
  - **Proteine del trasporto** (Hp, Cp, emopessina)
  - **Inibitori delle proteasi** (alfa 1 antitripsina, alfa 1 antichimotripsina)
  - **Altre proteine** (PCR, SAA, SAP)
- **Prodotte PRINCIPALMENTE dal fegato**
  - **Produzione è stimolata dalle citochine**



J Pharm Bioallied Sci. 2011 Jan-Mar; 3(1): 118–127.  
doi: [10.4103/0975-7406.76489](https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489)



## Proteine della Fase acuta

**Tabella 15.3**

**Proteine di fase acuta "positive" dell'uomo**

PROTEINA	CONCENTRAZIONE PLASMATICA NORMALE (MG/DL)	AUMENTO OSSERVATO	PRINCIPALI FUNZIONI BIOLOGICHE
Ceruloplasmina	15-60	50%	Trasporto del rame; scavenger di radicali liberi
C3 (componente del complemento)	80-170	50%	Modulazione dell'infiammazione; difese dell'ospite
Glicoproteina acida $\alpha_1$	55-140	2-3x	Modulazione dell'infiammazione
$\alpha_1$ -antitripsina	200-400	2-3x	Inibizione delle proteasi
Aptoglobina	40-180	2-3x	Trasporto dell'emoglobina
Fibrinogeno	200-450	2-3x	Coagulazione
Proteina C-reattiva	< 0,5	100-1000x	Infiammazione, difese dell'ospite
Proteina SAA	< 10	100-1000x	Sconosciute

■ **Tabella 13.14 - Principali proteine di fase acuta classificate a seconda del tipo di variazione osservabile.**

**Proteine la cui concentrazione aumenta del 50%**

Ceruloplasmina  
 Proteine complementari C1q, C3 e C4  
 Fibronectina  
 Componente P sierica dell'amiloide (SAP)

**Proteine la cui concentrazione aumenta da due a quattro volte**

Glicoproteina  $\alpha_1$  acida  
 $\alpha_1$  antitripsina  
 $\alpha_1$  antichimotripsina  
 Fibrinogeno  
 Aptoglobina  
 Proteina legante il mannosio (MBP)  
 Proteina legante il C4 (C4BP)

**Proteine la cui concentrazione aumenta di alcune centinaia di volte e anche più di mille volte**

Proteina C reattiva (CRP)  
 Siero amiloide A (SAA)

**Proteine la cui concentrazione si riduce**

Albumina  
 Transferrina  
 Apo A1  
 Apo AII  
 Alfafetoproteina  
 Glicoproteina  $\alpha_2$  HS



## Attività biologiche delle principali proteine di fase acuta

- ❖ Nonostante le numerose proprietà pro- e anti-infiammatorie attribuite alle singole PFA (APP in inglese), il loro ruolo durante le infezioni rimane incompletamente definito per quanto riguarda i vantaggi funzionali che acquisiscono dai cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche delle APP.
- ❖ Finora, i dati esistenti forniscono la prova che le APP agiscono su una varietà di cellule coinvolte nelle fasi iniziali e finali dell'infiammazione e che i loro effetti sono dipendenti dal tempo, dalla concentrazione e dalla conformazione molecolare.
- ❖ Molte APP hanno una duplice funzione: amplificare le risposte infiammatorie quando l'agente patogeno è presente nell'ospite e ridurre la risposta quando l'agente patogeno è stato sradicato.

### ❖ Funzioni APP comprendono:

- **Rimozione delle cellule morte o morenti (PCR, SAP)**
- **Rilevamento + eliminazione di batteri, funghi e tossine (PCR, SAP, pentraxina 3, C3)**
- **Regolazione della rigenerazione dei tessuti e della coagulazione del sangue (Fibrinogeno)**
- **Omeostasi del ferro (peptide antimicrobico dell'epcidina)**

Table 1: Biological activities of selected acute phase proteins

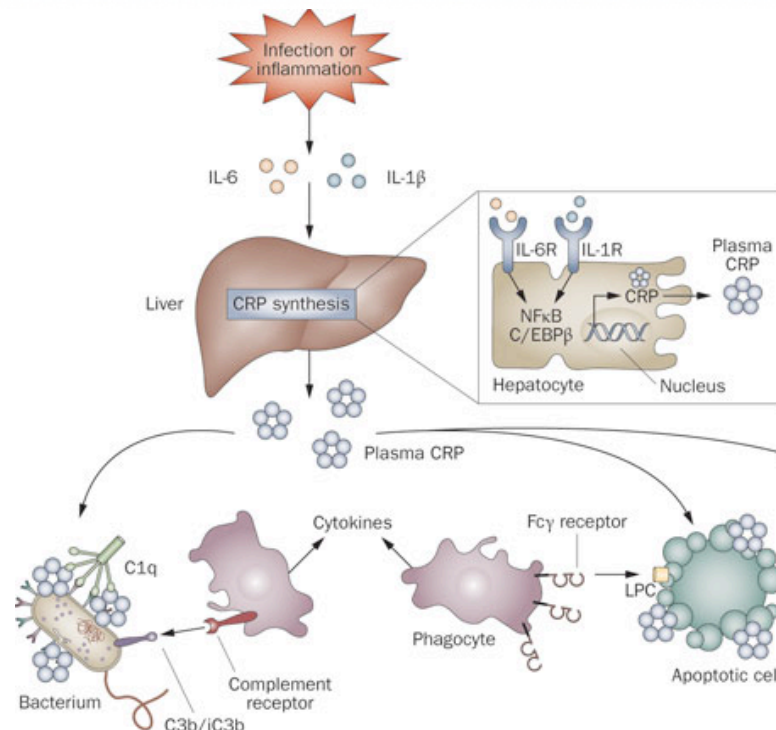
Acute phase protein	Biological activity
Haptoglobin	Binds with hemoglobin Bacteriostatic effect Stimulation of angiogenesis Role in lipid metabolism/development of fatty liver in cattle Immunomodulatory effect Inhibition of neutrophils respiratory burst activity
C-reactive protein	Complement activation and opsonization Modulation of monocytes and macrophages, cytokine production Binding of chromatin Prevention of tissue migration of neutrophils
Serum amyloid A	Transport of cholesterol from dying cells to hepatocytes Inhibitory effect on fever Inhibitory effect on the oxidative burst of neutrophilic granulocytes Inhibitory effect on <i>in vitro</i> immune response Chemotoxic effect on monocytes, leukocytes, and T cells Induction of calcium mobilization by monocytes Inhibition of platelet activation

# PCR – Proteina C Reattiva

- **Variazioni rapide** (utile monitoraggio di condizioni in rapida evoluzione, monitoraggio del trattamento)
- **Interagisce con fosfatilcolina della parete dei batteri generando siti che vengono riconosciuti dal sistema del complemento (C1q)**
- **Legata a detriti necrotici e alcune cellule batteriche favorendone l'eliminazione**

## Proteina C reattiva: valori di riferimento

0/5/6 mg/litro di sangue	↔	assenza di processi infiammatori
6/10 mg/litro	↔	processo infiammatorio non acuto
10/100 mg/litro	↔	lieve processo infiammatorio acuto
Superiori a 100 mg/litro	↔	grave processo infiammatorio acuto



# Fibrinogeno

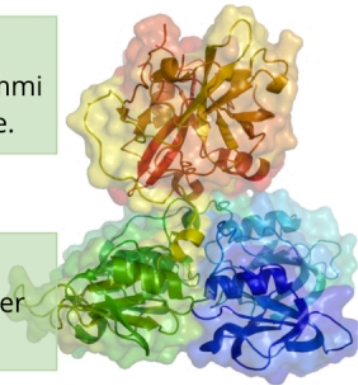
**Fibrinogeno alto:** valori di riferimento.

## Valori fisiologici:

compresi tra 1,5 e 4 grammi per ogni litro di sangue.

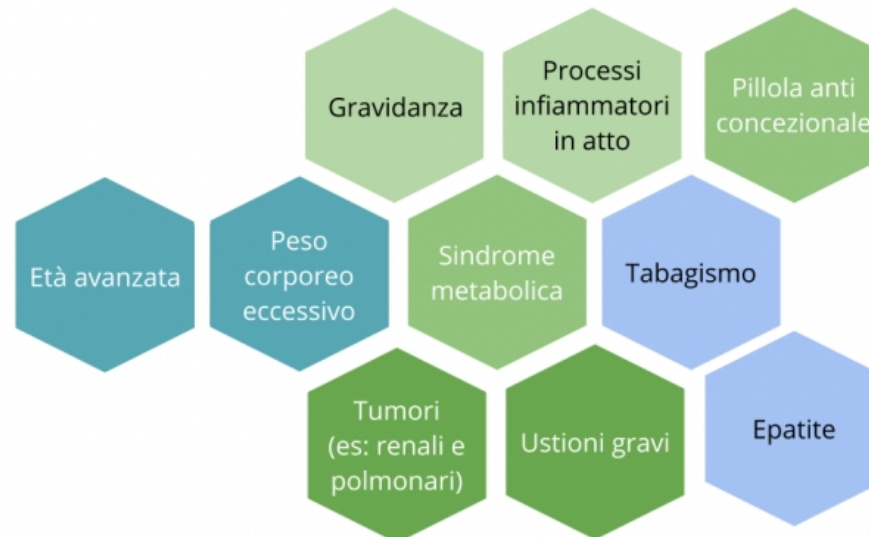
## Valori alti:

maggiori di 4 grammi per ogni litro di sangue.



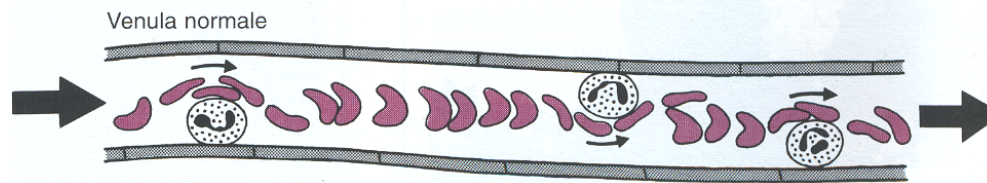
- **Livelli normali di fibrinogeno:** 150 e 400 mg/dl  
valore medio = 225 mg/dl;
- **Fibrinogeno Alto:** valori cronicamente elevati sono associati ad un maggior rischio cardiovascolare (trombosi, ictus, malattie coronariche, angina pectoris ed infarto);
- **[Fibrinogeno]** può aumentare anche per cause **NON INFIAMMATORIE**
- **Fibrinogeno Basso:** gravi epatopatie (per ridotta capacità di sintesi epatica); coagulazione intravascolare disseminata (per l'eccessivo consumo dovuto alla presenza di numerosi trombi).
- **Possono essere presenti anche deficit ereditari più o meno severi con predisposizione a gravi emorragie.**

## Possibili cause di **valori alti di fibrinogeno**

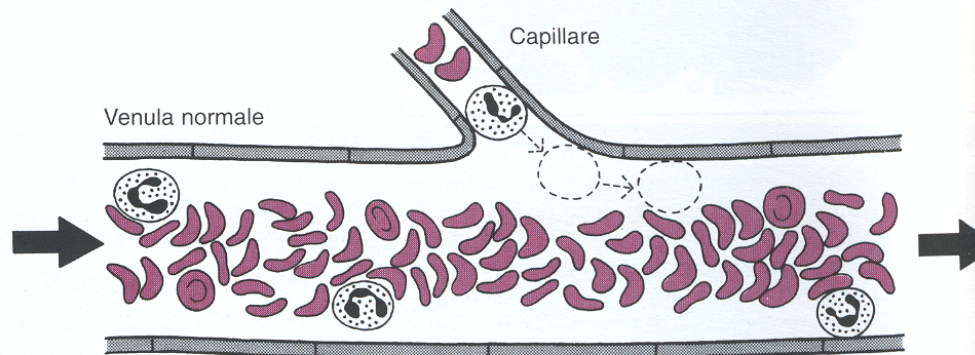




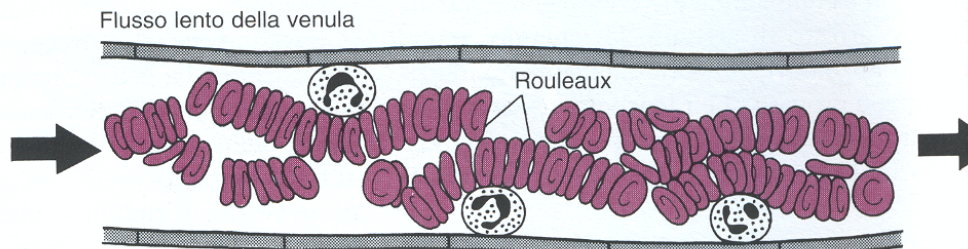
## VES: Velocità di Eritrosedimentazione



I globuli rossi scorrono più velocemente dei leucociti, li sorpassano e spingono verso la parete



Il flusso laminare mantiene i leucociti contro la parete della venula



I rouleaux spostano i leucociti dal flusso assiale

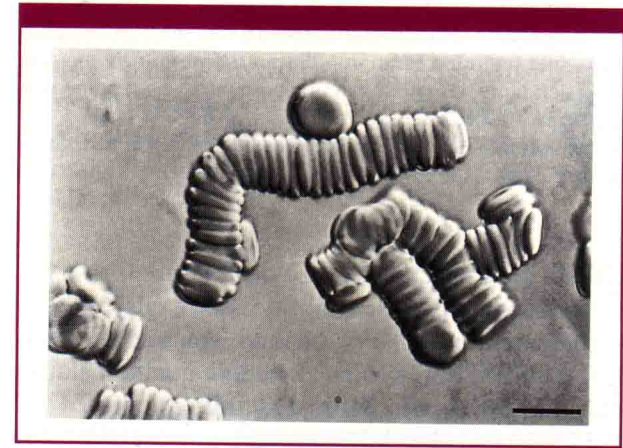


FIGURA 15.3 Eritrociti che hanno formato dei tipici rouleaux osservati al microscopio a interferenza. Segmento = 10  $\mu$ m. (Riprodotta con autorizzazione da [7].)

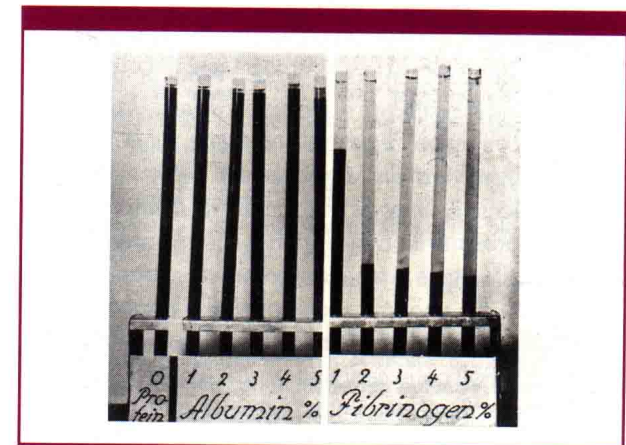


FIGURA 15.4 Il meccanismo dell'aumentata velocità di eritrosedimentazione dimostrato sospendendo i globuli rossi in soluzioni di proteine plasmatiche. Soluzioni di albumina di concentrazione crescente (da 1,3% a 6,3%) non aumentano la velocità di eritrosedimentazione, come invece fanno le soluzioni di fibrinogeno (da 1% a 5%) (la concentrazione normale del fibrinogeno nel plasma è di 0.15-0.35 g/100 ml). (Riprodotta con autorizzazione da [15].)



# Aumento della VES

- ✓ Aumento della concentrazione plasmatica delle Proteine della fase acuta =>
- ✓ **Aumento VES (1-10 mm/h uomo; 1-15 mm/h donna)**
- ✓ **MECCANISMO: Fibrinogeno si lega agli eritrociti e maschera le cariche negative che normalmente tenderebbero ad allontanarli.**
- ✓ **A causa di ciò, tendono ad impilarsi, formando dei rouleaux che avendo un peso maggiore dei singoli eritrociti precipitano più rapidamente.**
- ✓ **Questo test permette in modo rapido (circa 1 h) di sapere se si è verificato un danno tissutale e quanto sia grave il danno.**
- ✓ **VES ~ risposta di fase acuta**

**Table 2.** Factors causing false changes in Erythrocyte Sedimentation Rate

Factors causing false increases	Factors causing false decreases
Increased fibrinogen, globulin, cholesterol levels	Cachexia
High room temperature	Coagulation of the blood sample
Macrocytic anemia	Increase in bile salts
Menstruation	Increase in phospholipids
Pregnancy	Making the sedimentation sample wait more than two hours
Tilting or lying down of the ESR tube	Increase in adrenal steroids
Drugs: Dextrane, methyl dopa, methysergide, penicillamine, procainamide, theophylline, trifluoperidole, vitamin A	Hypofibrinogenemia
	Hyperglycemia
	Hyperalbuminemia
	Leukocytosis
	Microcytic anemia
	Drugs: ACTH, cortisone, ethambutol, quinine, salicylates

(Adapted from A Textbook of Natural Medicine, Pizzorno and Murray, 1992)

## VALORI NORMALI DELLA VES

- **NEONATO:** non oltre 2 mm/ora
- **GIOVANI E ADULTI:**
  - ✓ **Maschi** fino a 12 mm/ora
  - ✓ **Femmine** fino a 15 mm/ora
- **ANZIANI:**
  - ✓ **Oltre 65 - 70 anni** fino a 38 mm/ora

## ATTENZIONE!

- **Nel 3% casi, aumentata in assenza di malattia rilevabile**
- **Si modifica in un tempo relativamente lungo (1-2g)**
- **Non è indicata per monitorare modificazioni di breve durata del processo flogistico-necrotico**

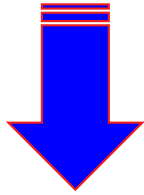
**Table 3.** Factors affecting Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

Increased ESR	Decreased ESR
Acute Heavy Metal Poisoning	Congestive heart failure
Collagen Vascular Disease	Polycythemia
Carcinomas	Sickle Cell Anemia
Cell or tissue injury	
Gout arthritis	
Infections	
Inflammatory disorders	
Leukemia	
Myocardial infarction	
Nephritis	
Syphilis	

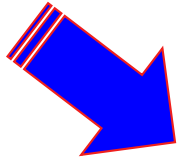
(Adapted from A Textbook of Natural Medicine, Pizzorno and Murray, 1992)

# LEUCOCITOSI

IL-1, TNF



IL-6, G-MCSF, CSF, IL-5



*Leucocitosi*

# Leucocitosi

- Mobilizzazione dal circolo e dal midollo
- Aumento della produzione midollare

**Table 1. White Blood Cell Count Variation with Age and Pregnancy**

Patient characteristic	Normal total leukocyte count
Newborn infant	13,000 to 38,000 per mm <sup>3</sup> (13.0 to 38.0 × 10 <sup>9</sup> per L)
Infant two weeks of age	5,000 to 20,000 per mm <sup>3</sup> (5.0 to 20.0 × 10 <sup>9</sup> per L)
Adult	4,500 to 11,000 per mm <sup>3</sup> (4.5 to 11.0 × 10 <sup>9</sup> per L)
Pregnant female (third trimester)	5,800 to 13,200 per mm <sup>3</sup> (5.8 to 13.2 × 10 <sup>9</sup> per L)

Information from reference 3.

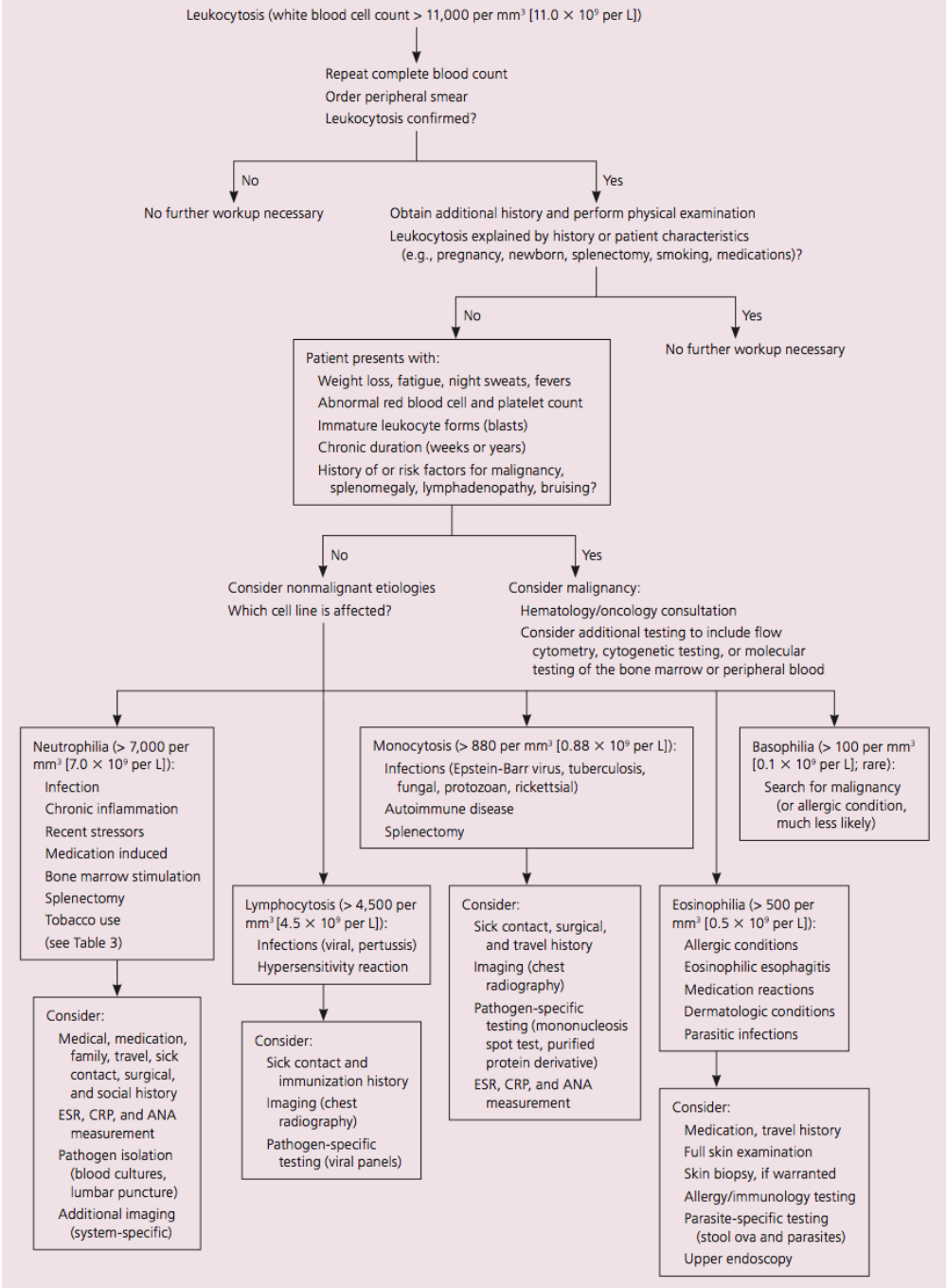
**Tabella 15.2**

## Le principali cause di leucocitosi neutrofila

Fisiologiche	Attività fisica Stress Adrenalina Terapia con steroidi
Infezioni	Da batteri, specialmente piogeni; alcune malattie fungine, parassitarie e virali
Infiammazioni	Ustioni Necrosi (per es. infarti miocardici e polmonari, traumi) Cosiddette malattie del collagene: miositi, vasculiti
Alterazioni metaboliche	Chetoacidosi Uremia Eclampsia Gotta
Altre	Molti tipi di tumore Emorragia o emolisi acute Idiopatica

**Evaluation of Patients with Leukocytosis**  
 LYRAD K. RILEY, MD, and JEDDA RUPERT, MD,  
*Am Fam Physician.* 2015 Dec 1;92(11):1004-1011.  
<http://www.aafp.org/afp/2015/1201/p1004.html>

## Evaluation of Leukocytosis



**Figure 5.** Algorithm for the evaluation of leukocytosis. (ANA = antinuclear antibodies; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.)

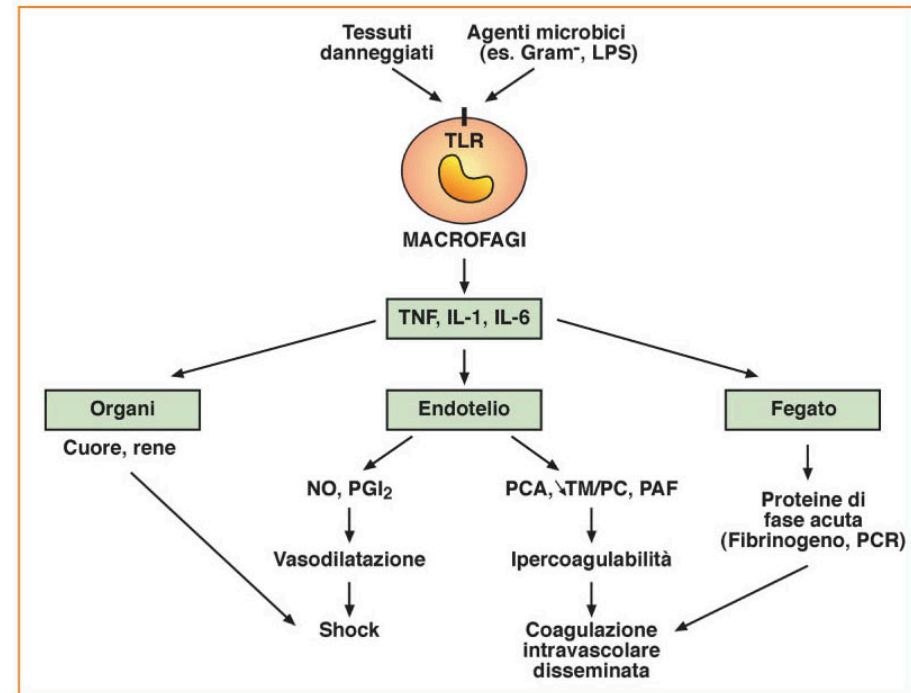
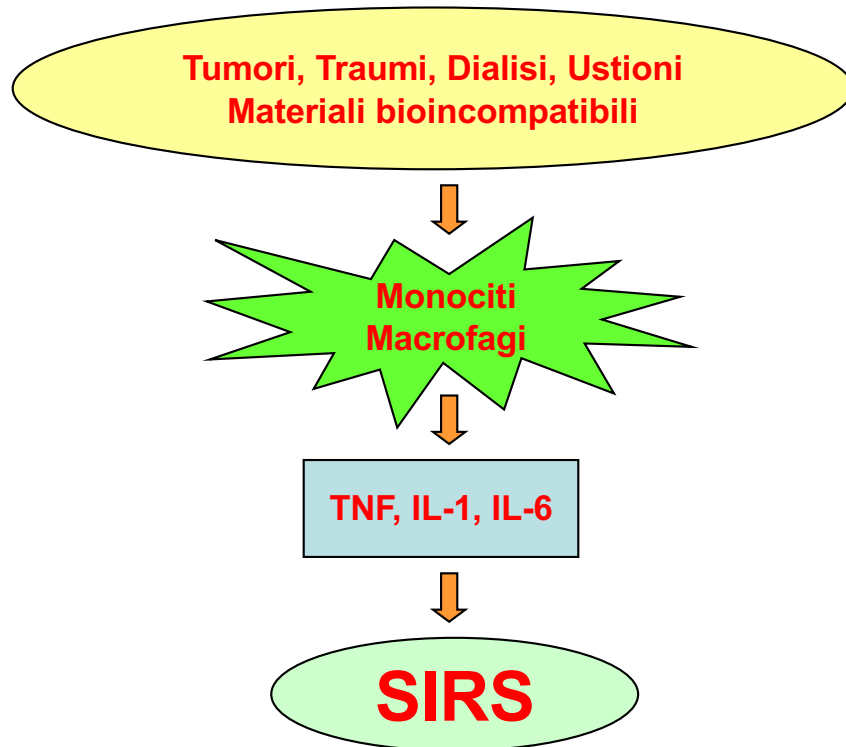
# Sindrome infiammatoria sistemica

## SIRS

Induttori della risposta infiammatoria presenti in circolo



Attivano tutte le cellule monocitico-macrofagiche & endoteliali





# Definizione di S.I.R.S e SEPSI

Consensus Conference American college of chest Physicians and society of Critical Care Medicine

## INFEZIONE

Evento legato all'ingresso e alla colonizzazione da parte di micro organismi di sedi dell'ospite normalmente sterili. La risposta infiammatoria che ne consegue realizza una condizione di malattia localizzata o sistemica con danno cellulare o tissutale.

## BATTERIEMIA

Batteri presenti nel sangue (evidenziati da emocultura);

## SETTICEMIA

E' sinonimo di batteriemia, ma spesso viene utilizzato per indicare condizioni clinicamente più gravi. Presenza di microorganismi o delle loro tossine nel sangue

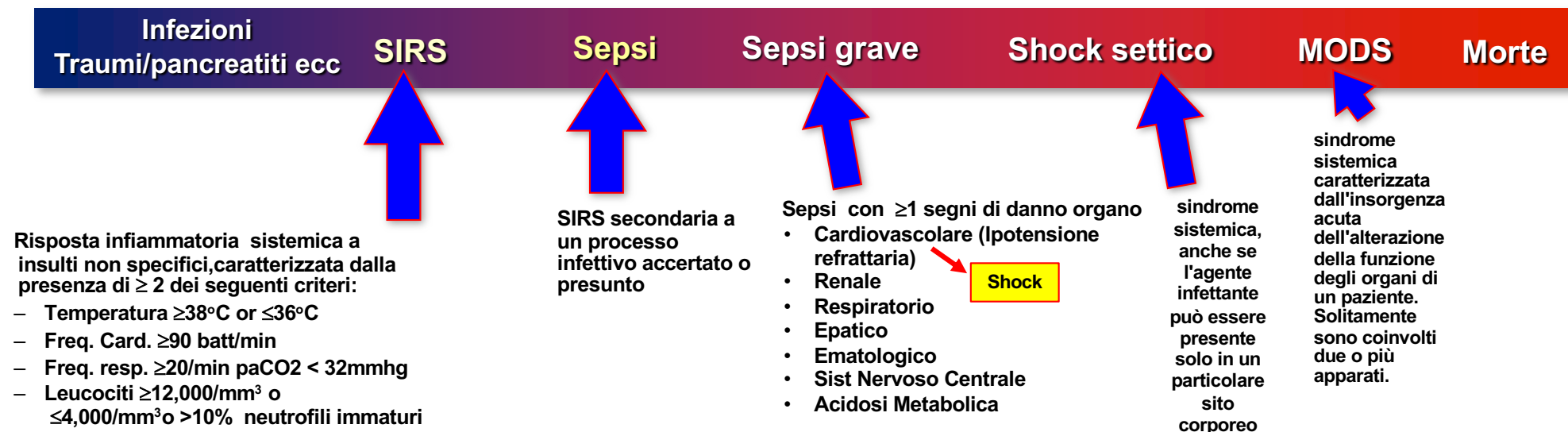
## SHOCK SETTICO

Ipotensione secondaria a sepsi (Pa < 90 mmHg o 40 mmHg inferiore alla pressione abituale del paziente) che non risponde alla riespansione di liquidi e che si associa a disfunzione d'organo (sepsi severa). La possibilità di correggere l'ipotensione farmacologicamente (sostanze inotrope o vasopressorie) non esclude la diagnosi di shock settico

## MOF/MODS

Multi organ failure/multi organ dysfunction syndrome

Alterata funzione di 2 o più organi in paziente critico. Incapacità a mantenere l'omeostasi senza interventi.



## Sindrome da risposta infiammatoria sistemica

**SIRS=**  
**Febbre+**  
**Leucocitosi**

**SEPSI =**  
**SIRS +**  
**INFEZIONE**

### *Definizioni della Consensus Conference ACCP/SCCM.<sup>1</sup>*

---

#### **Sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS)**

- È la risposta infiammatoria sistemica a un'ampia varietà di processi infettivi e non infettivi
- Viene definita dalla presenza di almeno 2 delle seguenti condizioni:
  - Febbre > 38°C o ipotermia < 36°C
  - Frequenza cardiaca > 90 bpm
  - Frequenza respiratoria > 20 atti respiratori/minuto o iperventilazione con PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
  - Leucociti > 12.000 o < 4.000/mm<sup>3</sup> o > 10% di forme immature.

#### **Sepsi**

- Risposta infiammatoria sistemica (SIRS) conseguente a un'infezione in atto.
- La diagnosi di sepsi richiede la presenza di almeno due criteri di SIRS più una infezione
- I segni di infezione comprendono una risposta infiammatoria alla presenza di un microrganismo o l'invasione documentata di tessuti dell'ospite, normalmente sterili, da parte del microrganismo

#### **Sepsi grave**

- Sepsi associata a disfunzione d'organo (uno o più), ipotensione arteriosa o ipoperfusione.
- Le anomalie della perfusione possono includere acidosi lattica, oliguria, alterazioni acute della coscienza, nonché altri segni e sintomi.

#### **Sindrome da disfunzione d'organo multipla (MODS)**

- Presenza di un'alterata funzione d'organo in un paziente critico, in cui l'omeostasi non può essere mantenuta senza intervento terapeutico. Le disfunzioni d'organo possono essere neurologiche, respiratorie, cardiovascolari, renali, gastrointestinali, epato-pancreatiche, ematologiche

#### **Shock settico**

- Sepsi con ipotensione arteriosa (pressione arteriosa < 90 mmHg o riduzione di 40 mmHg rispetto al valore di base), nonostante un'adeguata reinfusione di fluidi, in presenza di alterazioni della perfusione includenti acidosi lattica, oliguria o alterazioni dello stato mentale. L'ipotensione può mancare in seguito a trattamento con agenti inotropi o vasopressori.

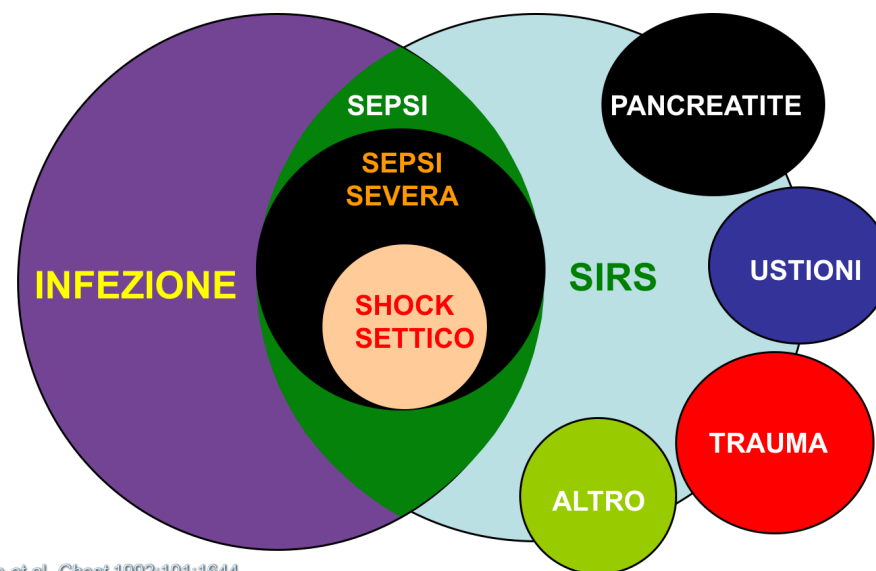
## Sepsi, batteriemia e setticemia

Sebbene sepsi, batteriemia e setticemia siano stati usati come sinonimi, ~1/3 dei Pz affetti da sepsi evidenzia:

- emocolture sterili, in misura variabile e in ordine decrescente dalla sepsi allo shock settico
- assenza di isolamenti microbiologici
- Impossibilità di identificazione di un sito di infezione definita



Relazione tra Infezione, SIRS, Sepsi, Sepsi severa e Shock settico



Bone et al. Chest 1992;101:1644

# Patogenesi dello Shock settico

LPS e gli altri componenti microbici attivano contemporaneamente più cascate.

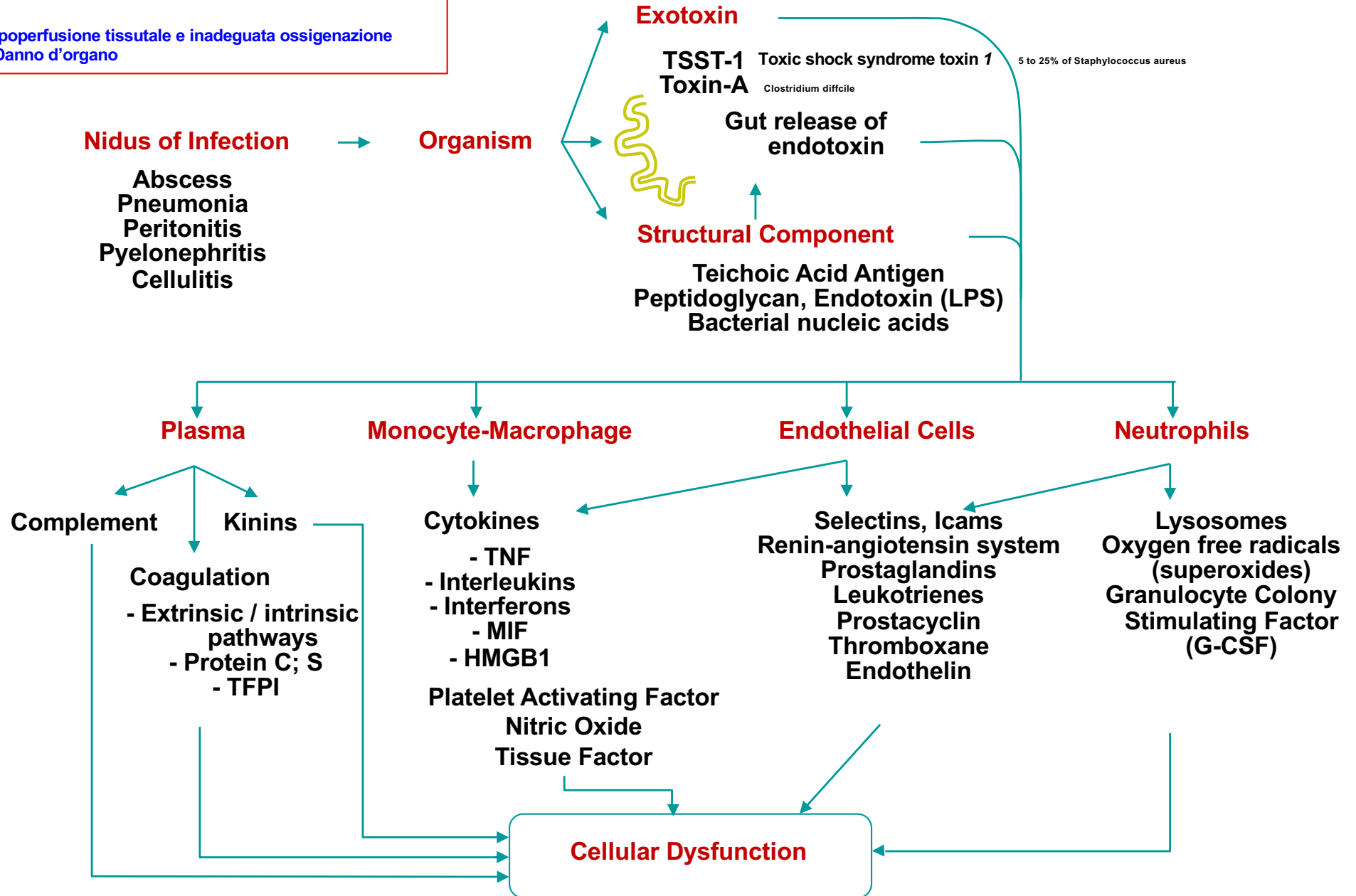
- Difetto di contrazione miocardica,
- Alterazione del tono vasale periferico
- Occlusione del microcircolo

=>>>

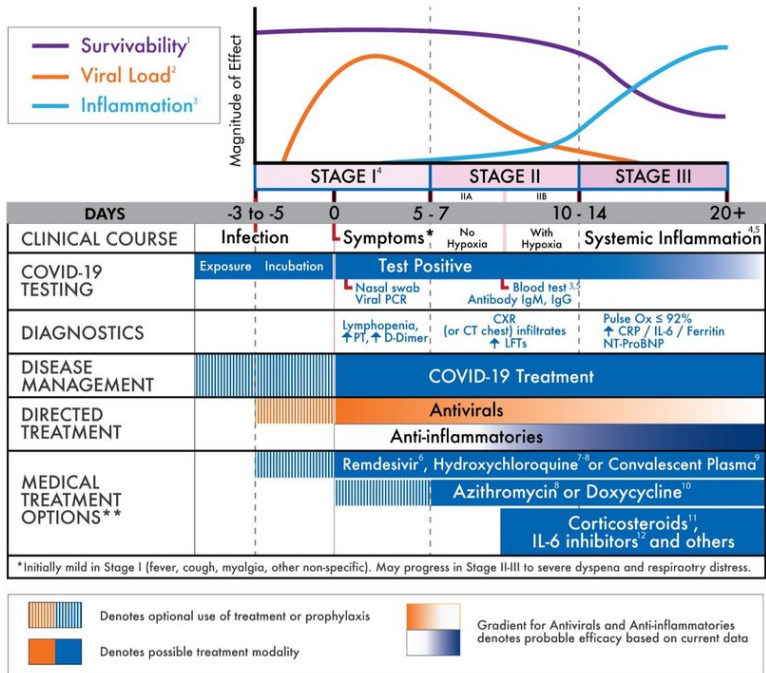
- Ipoperfusione tissutale e inadeguata ossigenazione
- Danno d'organo

## Shock

- comune nelle infezioni da Gram-negativi (setticemia), sebbene si possa verificare anche con batteriemie da Gram-positivi
- Lipopolisaccaride (LPS/endotossina) è il responsabile dei sintomi dello shock
- TNF- $\alpha$  può produrre una sindrome simile







**References**

- Zhou F, et al. Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395, 1054-1062.
- Yang X, et al. [2020]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Huash FR, et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralization antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Dec; 10(12): 1062-6.
- Siddiqui HK, *J Heart Lung Transplant*. March 23rd, 2020 doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012 COVID-19 Infection in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Strategy Proposal
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349. DOI: 10.1056/nejm.192208317
- de Wit WS. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus marmoset model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences Mar 2020*, 117 (12) 6771-6776; DOI: 10.1073/pnas.1922083117
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. [published online March 9, 2020]. doi:10.1093/cid/ciaa237
- Gautier F, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: an open label non-randomized trial.
- Shen C, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. Published online March 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
- Sodhi M, Eshman M. Therapeutic potential for reticulynes in the treatment of COVID-19. (April 8, 2020). Retrieved April 11, 2020. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/phar.2395. [Epub ahead of print]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267566
- Chen R, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129:1441-52.

**Fase 1: incubazione**  
Dall'infezione fino alla prima comparsa di sintomi gravi e di solito dura tra i 2 e gli 11 giorni (tempo medio di incubazione: 6 giorni)

**Fase 2: coinvolgimento respiratorio progressivo**

Fase respiratoria <=> danno polmonare citopatico diretto causato dalla replicazione virale nel parenchima polmonare

**Fase 3: infiammazione focale e sistemica**  
Si sviluppa in circa il 15% di tutti i soggetti infettati da SARS-CoV-2  
Fase pro-infiammatoria (polmonare e sistemica) imita la patogenesi della sepsi grave e della sindrome da risposta infiammatoria grave (SIRS)

**Fase 4: Trombosi microvascolare e macrovascolare**

Tende a svilupparsi in circa il 5% di tutti i soggetti infettati dalla SARS-CoV-2

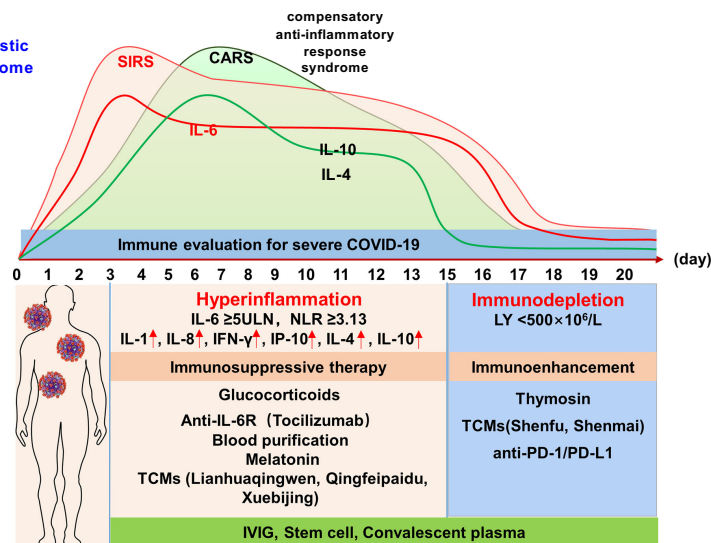
**Fase 5: morte o remissione**

Fase finale = morte o la remissione.

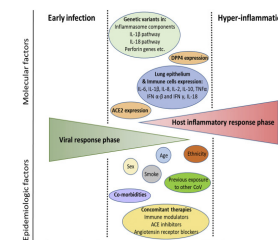
Tassi di morte 20-80%

Morte da ARDS, trombosi polmonare, insufficienza renale acuta, danno cardiaco acuto, superinfezione e/o insufficienza d'organo multipla

Mixed antagonistic response syndrome (MARS)



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.577442/full>

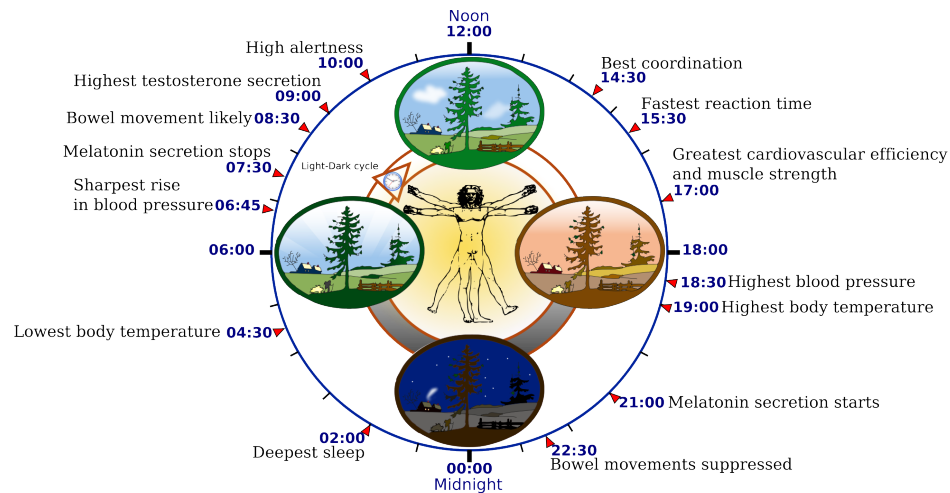


**SIRS & COVID-19**

# Febbre

## Eziologia della febbre

Segno sistemico più caratteristico dell'inflammazione



- Infezioni e infestazioni
- Traumi
- Necrosi tessutali
- Malattie immunitarie
- Emorragie e trombosi
- Ustioni
- Tumori
- Gotta
- Emolisi intravasale

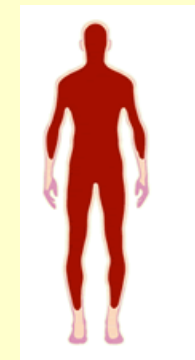
## Poichilotermi

Hanno temperatura corporea simile a quella dell'ambiente



## Omeotermi

Capaci di mantenere la temperatura entro livelli costanti  
(36° - 38° C)



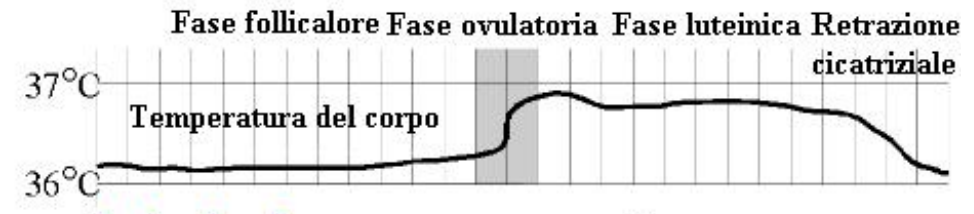
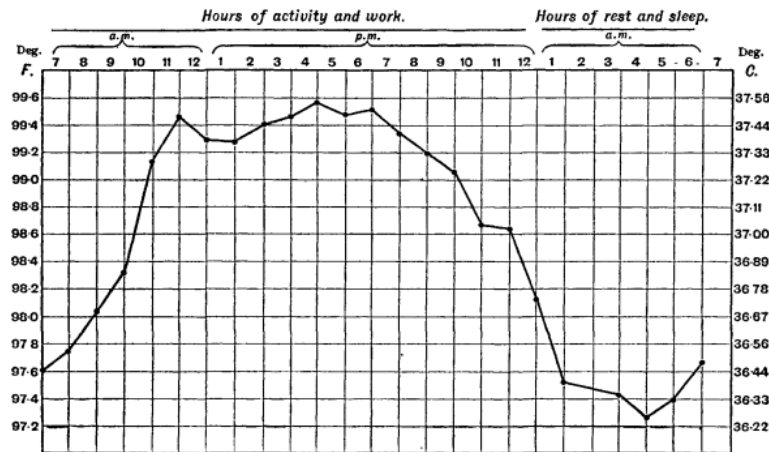
# Febbre

- La temperatura normale dell'uomo è 37° C
- Semplificazione della realtà perché la temperatura è diversa nelle varie parti del corpo umano, dipende (entro certi limiti)
  - ✓ Dalla temperatura ambiente
  - ✓ Dall'attività fisica
  - ✓ Non è costante nel tempo.
- Alla temperatura ambiente di 30° C, la temperatura del corpo di un uomo vestito in modo leggero ed a riposo è 37° C, con la sola eccezione delle estremità degli arti e della cute che è a temperatura più bassa
- Se la temperatura ambiente è di 19-20° C, gli organi profondi sono a 37° C (temperatura centrale); le altre parti del corpo hanno temperature inferiori:
  - ✓ la temperatura profonda della coscia è di 34° C,
  - ✓ del braccio di 32° C,
  - ✓ del polpaccio di 31° C e
  - ✓ sulla pelle oscilla tra 28° C (punta delle dita) e 36,5° C (ascella).

- Tali differenze topografiche della temperatura del corpo umano rispecchiano la fisica dei flussi di calore:
  - il calore prodotto da un organismo è ceduto all'ambiente attraverso la superficie corporea, e quindi **le parti del corpo più vicine alla superficie esterna necessariamente saranno a temperature inferiori a quelle più interne.**
- Il nucleo centrale del corpo umano è omeotermo, con oscillazioni della temperatura entro limiti contenuti (0,2-1,2° C)
- le parti più esterne del corpo hanno, invece, temperature altamente variabili e che risentono in modo molto significativo della temperatura ambiente.

# Variazioni della temperatura fisiologiche

- ✓ Nel corso della giornata subisce variazioni che vanno da 0,5 a 1° C, toccando il minimo all'alba, tra le 4 e le 6 del mattino, ed il massimo il pomeriggio, tra le 17 e le 20



- ✓ Nella donna ritmo correlato con il ciclo mestruale: la temperatura è più bassa nella fase pre-ovulatoria, aumenta di circa 0.6 gradi all'ovulazione e si mantiene tale sino alla mestruazione
- ✓ La temperatura corporea aumenta leggermente dopo i pasti.
- ✓ La gravidanza, alterazioni ormonali ed anche l'età possono modificare la temperatura corporea.
- ✓ Funzione dell'attività fisica: la temperatura centrale può aumentare anche di 1° C o più in caso di lavoro fisico intenso o attività sportiva.
- ✓ Punti del corpo comunemente utilizzati in Clinica per la misura della temperatura corporea sono tre: il retto, la cavità orale e l'ascella, che più da vicino rispecchiano la temperatura centrale.
- ✓ La temperatura rettale, è quella meglio rappresentativa della temperatura centrale: la sua misura in una serie di soggetti ha dato una temperatura media di 37° C con variazione massima di più o meno 0.5° C.
- ✓ La temperatura sottolinguale è di circa 0,2-0,5° C inferiore a quella rettale.
- ✓ I valori della temperatura ascellare sono 36,6° C più o meno 0.5° C, quindi lievemente più bassi della temperatura centrale.

# Termoregolazione

Meccanismi che permettono all'organismo di mantenere costante la temperatura corporea.

↑ temperatura corporea



meccanismi di dispersione  
del calore (Termolisi)

↓ temperatura corporea



sistemi di produzione di  
calore (Termogenesi)

L'equilibrio di tali processi viene controllato dal **centro termoregolatore ipotalamico** (situato nella regione preottica dell'ipotalamo anteriore), che è in grado di elaborare le informazioni provenienti dalla periferia e di fornire le risposte adeguate.



# CENTRI TERMOREGOLATORI

## Ipotalamo integra l'insieme dei meccanismi riflessi termoregolatori

Nell'ipotalamo anteriore vi sono delle aree, fra cui l'**area preottica**, le quali hanno a che fare con la termoregolazione. L'attività di queste aree tende ad aumentare od a diminuire, a seconda che la temperatura del sangue che vi circola tenda rispettivamente ad elevarsi od abbassarsi.

- **Centro termolitico (ipotalamo anteriore)** costituito da un gruppo di neuroni sensibili ad aumenti di temperatura di 1-2° C e capaci di reagire a questi aumenti con l'attivazione dei meccanismi di attivazione termica. Lesioni a livello dell'ipotalamo anteriore determinano ipertermia.
- **Centro termogenetico (ipotalamo posteriore e laterale)** costituito da neuroni che risentono della diminuzione della temperatura ambiente reagendo con l'attivazione di meccanismi conservativi e produttivi del calore.

### Area preottica: 4 tipi di neuroni

- Neuroni recettivi ai segnali termici al di sopra e al di sotto di 37° C: neuroni W (*warm*)
- Neuroni insensibili agli stimoli termici: neuroni I (*insensitive*)
- Neuroni effettori della perdita di calore: neuroni w
- Neuroni effettori della produzione di calore: neuroni c (*cold*)

TC = 37° C

Termodispersione

Termoproduzione

TC > 37° C

Termodispersione

Termoproduzione

TC < 37° C

Termodispersione

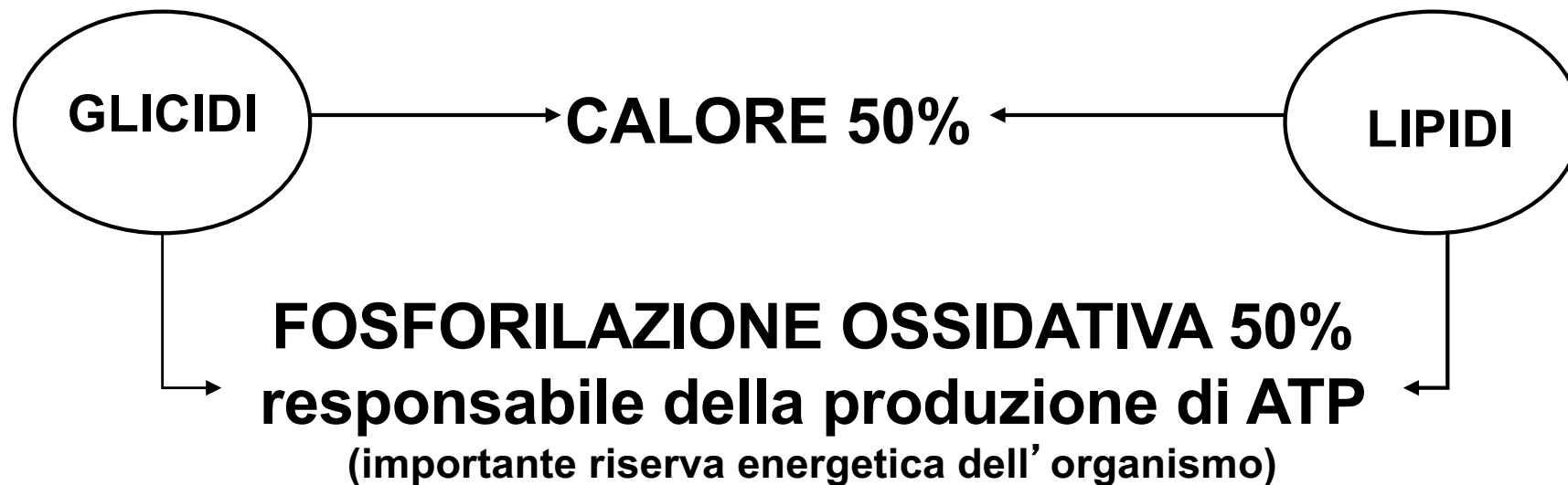
Termoproduzione

# TERMOGENESI

**Calore prodotto dal corpo in toto = somma del calore prodotto da ogni singola cellula**

A livello cellulare il calore prodotto ha origine chimica, tramite reazioni metaboliche **esotermiche**

(OSSIDORIDUZIONE a livello della catena respiratoria mitocondriale)



# TERMOGENESI

**TERMOGENESI OBBLIGATORIA:** produzione basale di calore in condizioni di riposo ed a normale temperatura ambientale, e riguarda il calore generato dall'attività metabolica e l'energia richiesta per l'omeostasi fisiologica, in assenza di sovraccarico funzionale.

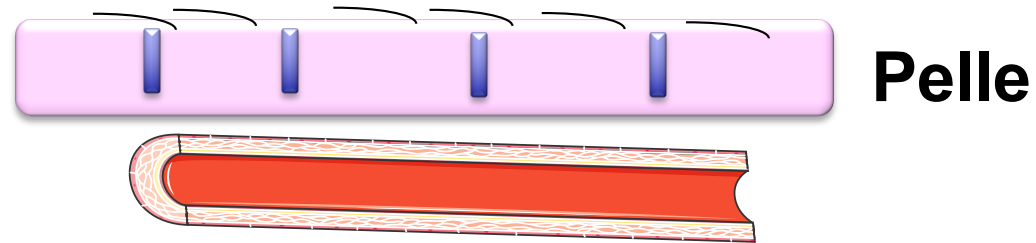
A tale regolazione presiedono gli **ORMONI TIROIDEI**

**METABOLISMO BASALE: 1.400-1.800 cal/die**

**TERMOGENESI FACOLTATIVA:** produzione di calore in eccesso in confronto a quella richiesta per lo stato basale.

A tale regolazione presiedono le **CATECOLAMINE**

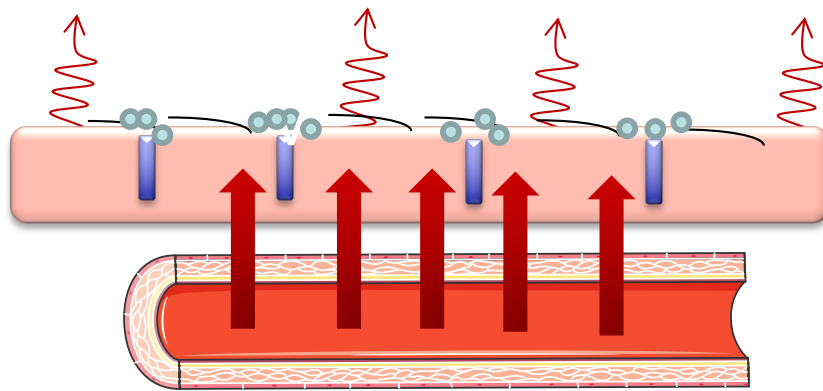
# RISPOSTE TERMOREGOLATRICI



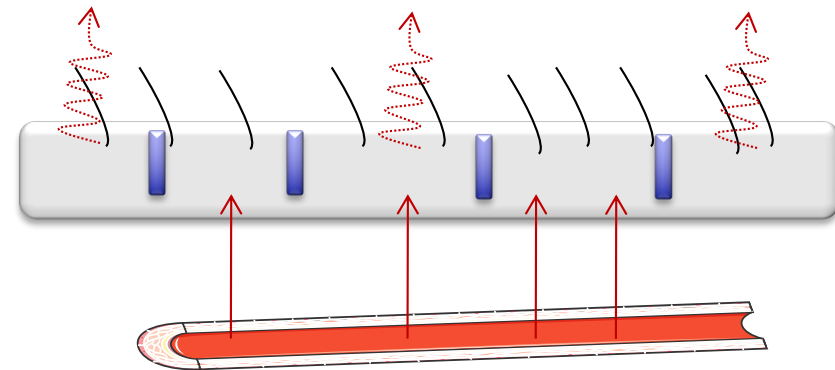
**Pelle**

Caldo: temperatura centrale >  
temperatura "termostato"  
ipotalamico

Freddo: temperatura centrale <  
temperatura "termostato"  
ipotalamico

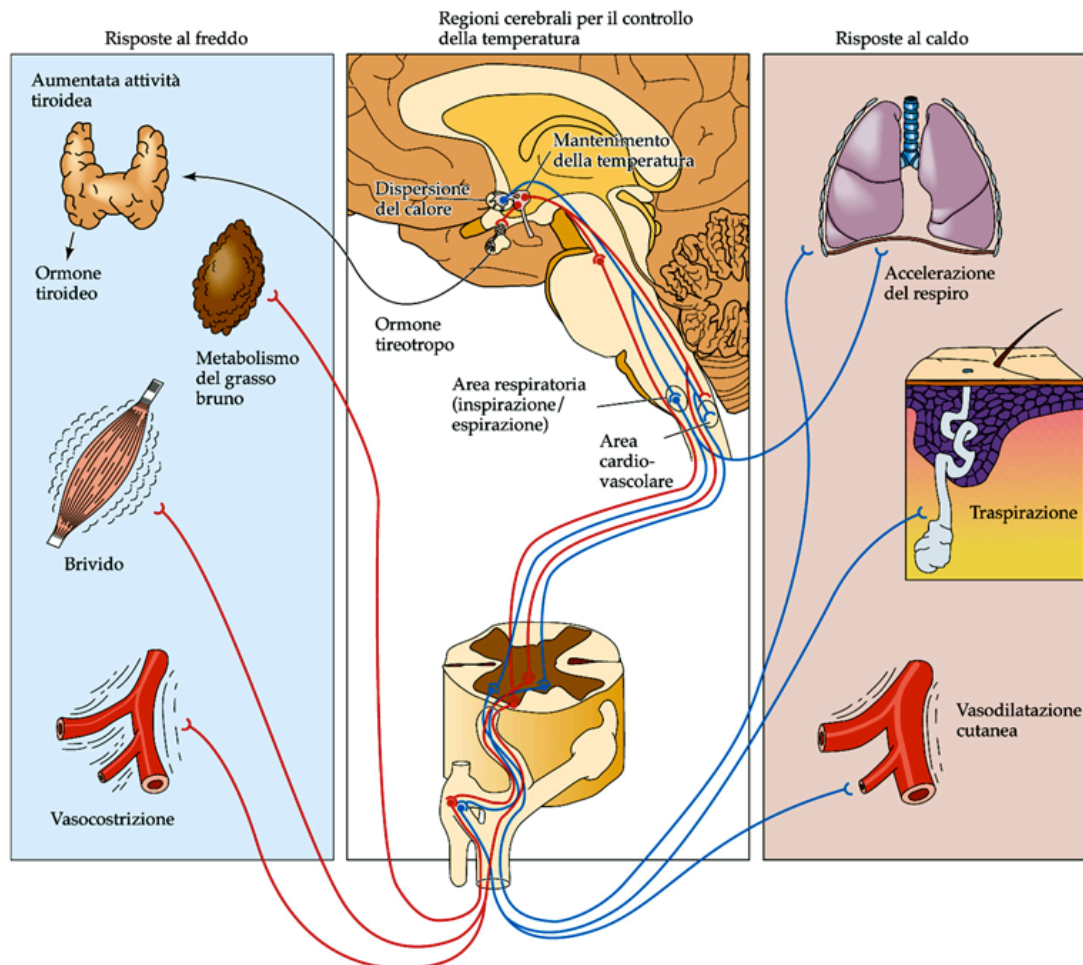


**Vasodilatazione  
Sudorazione**



**Vasocostrizione  
Orripilazione**

# Termogenesi & Termodispersione



- ✓ Il metabolismo cellulare genera energia e calore
- ✓ Parte di questa energia viene anche immagazzinata sotto forma di ATP. A seguito dell'idrolisi dell'ATP da parte delle ATPasi (attivate da diversi ioni calcio, sodio, potassio) viene rilasciato altro calore.
- ✓ La regolazione della temperatura comporta l'integrazione di risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheleto-motorie: la produzione di calore è stimolata dagli ormoni tiroidei, adrenalina e ormoni glicocorticoidi.
- ✓ Altra fonte di calore: contrazione dei muscoli (volontari - striati) involontari (brivido).
- ✓ Termoconservazione: vasocostrizione (pallore).

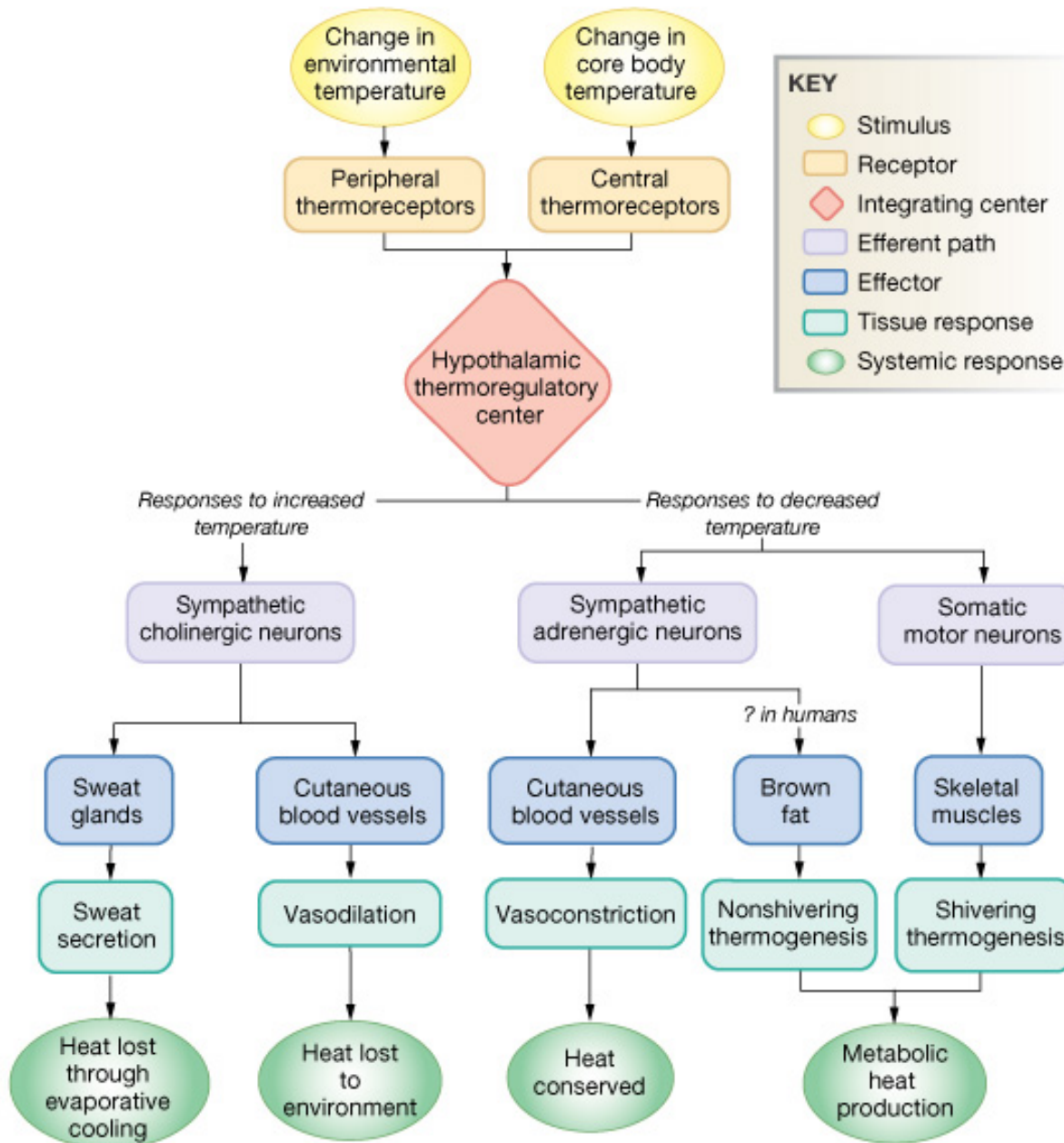
Ormoni tiroidei	Adrenalina	Glicocorticoidi
Favoriscono l'entrata di ioni Ca e Na all'interno delle cellule dove diventano disponibili per l'attivazione delle ATPasi che, catalizzando l'idrolisi dell'ATP, inducono liberazione di energia termica dai legami fosforici	Favorisce negli epatociti la mobilitazione del glicogeno e nelle cellule adipose quella degli acidi grassi la cui ossidazione produce calore	Favoriscono la trasformazione dei protidi in glucidi la cui ossidazione produce calore

## Termodispersione

Il calore viene eliminato attraverso:

- ✓ **Cute** con possibilità di dilatazione dei vasi superficiali (rossore da riscaldamento).
- ✓ **Perspiratio insensibilis** (evaporazione continua del sudore che riveste la cute)
- ✓ **Via respiratoria** (aria espirata)
- ✓ **Via digerente** (feci) e **urinaria** (urina).





- **Termogenesi senza brivido:** mediata dal sistema nervoso simpatico (consiste nell'attivazione dei processi ossidativi cellulari).

- **Termogenesi con brivido** scatenata e mantenuta dal sistema nervoso motorio.

**Meccanismo d'emergenza:** contrazioni muscolari producono in breve tempo notevoli quantità di calore.

# Piressia

- L' elevazione della temperatura corporea a livelli patologici é detta **piressia**.
- E' generata da due meccanismi patogenetici del tutto diversi, a cui corrispondono due condizioni patologiche differenti : **Ipertermia** e **Febbre**.
- **Ipertermia**: quando s' instaura una condizione di persistente squilibrio tra ingresso di calore nel sistema (per termogenesi endogena o aumentato assorbimento dall' esterno) ed uscita di calore dal sistema (termodispersione) -> progressivo accumulo di calore nel corpo ed aumento a livelli patologici della temperatura.
- Nell' ipertermia il sistema di termoregolazione é incapace di mantenere la temperatura corporea entro il limite superiore della norma

**Febbre**: Aumento della temperatura corporea per alterazione della termoregolazione dovuta all' azione dei pirogeni endogeni

## Cause della Febbre

Infezioni e infestazioni

Malattie immunitarie

Emorragie e trombosi

Ustioni e necrosi

Tumori

Gotta

Emolisi intravasale

- ✓ Distinzione tra ipertermia e febbre riveste importanza in clinica. Approccio terapeutico differente:
- ✓ Nel caso dell' **ipertermia** dovrà infatti essere rivolto a raffreddare il corpo con mezzi fisici, mentre
- ✓ Nella **febbre** si dovrà intervenire con farmaci antipiretici in grado di riportare il "set point" ipotalamico alterato a valori normali

### CAUSE ESOGENE

Alta temperatura esterna (>30-35° C) + ridotta ventilazione + alto tasso di umidità (> 60-70%) =>> non consentono all'organismo un'adeguata dispersione del calore corporeo, attraverso la sudorazione.

### COLPO DI SOLE (Insolazione):

prolungata esposizione della **testa** ai raggi solari

### COLPO DI CALORE:

in ambiente caldo-umido, soprattutto in concomitanza di sforzi fisici, difficoltà di raffreddamento per evaporazione per l'elevata concentrazione di vapor acqueo nell'aria.

Associato a debolezza, abbassamento della pressione arteriosa, nausea e vomito, crampi, vertigini, sete intensa, perdita di lucidità e disorientamento.

I primi giorni caldi dell'anno sono insidiosi per l'organismo => maggior rischio di ipertermia esogena. Meccanismi adattativi per impedire aumenti eccessivi della temperatura interna = acclimatazione (o acclimatamento).

Sebbene organismo possieda dei meccanismi difensivi immediati contro le alte temperature ambientali, necessitano 7-10 giorni affinché l'acclimatazione sia completa.

Durante l'acclimatamento:

- ✓ aumenta il flusso di sangue alla pelle per facilitare la dispersione termica;
- ✓ aumenta la capacità di produrre sudore (che raddoppia dopo 10 giorni);
- ✓ la sudorazione corporea risulta più uniforme e omogenea nelle varie aree cutanee;
- ✓ si riduce la quantità di sali minerali presenti nel sudore (per ridurre le perdite saline);
- ✓ avvengono degli adattamenti cardiocircolatori (come l'aumento della volemia) per sostenere la pressione arteriosa e le modificazioni circolatorie indotte dalla vasodilatazione cutanea;
- ✓ si riduce la soglia di sudorazione (grazie al minor innalzamento della temperatura corporea in risposta alle medesime condizioni ambientali).

Dopo il ritorno a climi temperati, gli adattamenti funzionali dell'acclimatamento tendono a perdersi nell'arco di 2-3 settimane.

# Febbre

risposta dell'organismo a situazioni patologiche varie, dovute alla produzione di citochine come adattamento ad eventi stressanti (traumi, infiammazioni, neoplasie).

I termostato è regolato in alto i neuroni per la termoproduzione sono attivati



- **Vasocostrizione**
- **Brividi:** ↑ produzione di calore da parte dei muscoli
- Istinti di **comportamento** (indossare vestiti, mettersi a letto) riducono la superficie corporea e aumentano la T corporea.
- Questi processi continuano sino a quando la T del sangue che irroro ipotalamo non coincide con la nuova soglia del termostato.
- Quando il termostato ipotalamico è regolato a temperature più basse → processo di dispersione del calore (vasodilatazione + sudorazione).
- Questi processi continuano sino a quando la T a livello ipotalamico non coincide con la soglia più bassa.

## Condizioni morbose umane associate alla risposta febbrile

<i>Malattie</i>	<i>% dei casi Bambini</i>	<i>Adulti</i>
<b>Infettive</b>	<b>38</b>	<b>35</b>
<b>Neoplastiche</b>	<b>9</b>	<b>21</b>
<b>Collageno-vascolari</b>	<b>18</b>	<b>15</b>
<b>Di altra natura</b>	<b>15</b>	<b>14</b>
<b>Non diagnosticate</b>	<b>20</b>	<b>15</b>





# Febbre

La febbre é una elevazione della temperatura corporea al di sopra dei valori normali causata da spostamento a valori patologici del punto di termoregolazione (“set point”) del termostato ipotalamico per azione di mediatori chimici endogeni (le citochine pirogene)

## PIROGENI ESOGENI

Agente	Componente attiva
Virus	Particella virale in toto Emoagglutina
Batteri gram-positivi	Germe in toto Peptidoglicani Acidi teicoici Esotossine Proteine Tossine eirtrogeniche
Batteri gram-negativi	Germe in toto Endotossine Peptidoglicani
Micobatteri	Germe in toto Peptidoglicani Polisaccaridi (OT) Proteine (OT e PPD)
Miceti	Fungo in toto Polisaccaride capsulare Proteine

## PIROGENI ENDOGENI

Proteine prodotte da un gran numero di cellule nell'organismo

(in particolare:

MACROFAGI, LINFOCITI, CELLULE ENDOTELIALI, FIBROBLASTI).

### CITOCINE PIROGENE:

- IL 1 $\alpha$
- IL 1  $\beta$
- TNF  $\alpha$
- TNF  $\beta$
- IFN  $\alpha$
- IFN  $\beta$
- IFN  $\gamma$
- IL - 6
- IL - 2
- IL - 8

## Pirogeni esogeni → Pirogeni endogeni

- **Gli agenti infettivi ed i loro componenti pirogeni vengono definiti pirogeni esogeni**
- **Infiemmazione e necrosi** possono provocare liberazione di citochine pirogene derivate dal focolaio infiammatorio o necrotico (liberazione di citochine patogene dalle cellule infiammatorie o in necrosi o di prodotti di tali cellule che agiscono su altre cellule produttrici di citochine pirogene)
- **Febbre può manifestarsi in corso di malattie neoplastiche: é correlata a focolai necrotici presenti in tumori solidi.**
- **Pirogeni esogeni inducono piresia indirettamente**, causando la liberazione di mediatori chimici della classe delle citochine dalle cellule che li producono:
  - ✓ **monociti, macrofagi**
  - ✓ **polimorfonucleati**
  - ✓ **linfociti T e B**
  - ✓ **cellule endoteliali**
  - ✓ **cheratinociti**
  - ✓ **astrociti**
  - ✓ **in generale qualsiasi cellula nucleata**
- **Citochine: peptidi a basso peso molecolare e ad emivita molto breve prodotti ubiquitariamente in risposta a stimoli flogogeni ed immunitari.**

## Pirogeni endogeni

■ Tabella 13.4 - Principali cellule bersaglio di IL-1 e TNF.

Cellule ematopoietiche Linfociti T e B: Precursori emopoietici:	Proliferazione (via IL-6) IL-1: stimolazione (via fattori di crescita); leucocitosi TNF: inibizione
Sistema nervoso centrale	Febbre (via IL-6) Anoressia Astenia Attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
Endotelio vascolare	Induzione di attività procoagulante Inibizione dell'asse anticoagulante proteina C-trombomodulina Induzione di PGI <sub>2</sub> e NO (vasodilatazione) Induzione di chemochine e molecole di adesione (reclutamento) TNF: necrosi emorragica dei tumori
Tessuti mesenchimali (osso, cartilagine, sinovia, connettivi)	Induzione di proteasi, prostaglandine (danni tissutali, riassorbimento osseo)
Fegato	Proteine di fase acuta (via IL-6)
Cuore	Inibizione della contrattilità
Muscolo scheletrico	Catabolismo proteico

AGENTI INFETTIVI  
TOSSINE  
MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE

MONOCITI/MACROFAGI  
CELLULE ENDOTELIALI  
ALTRE CELLULE

CITOCHINE  
PIROGENE  
IL-1, TNF, IL-6, IFN

IOTALAMO ANTERIORE

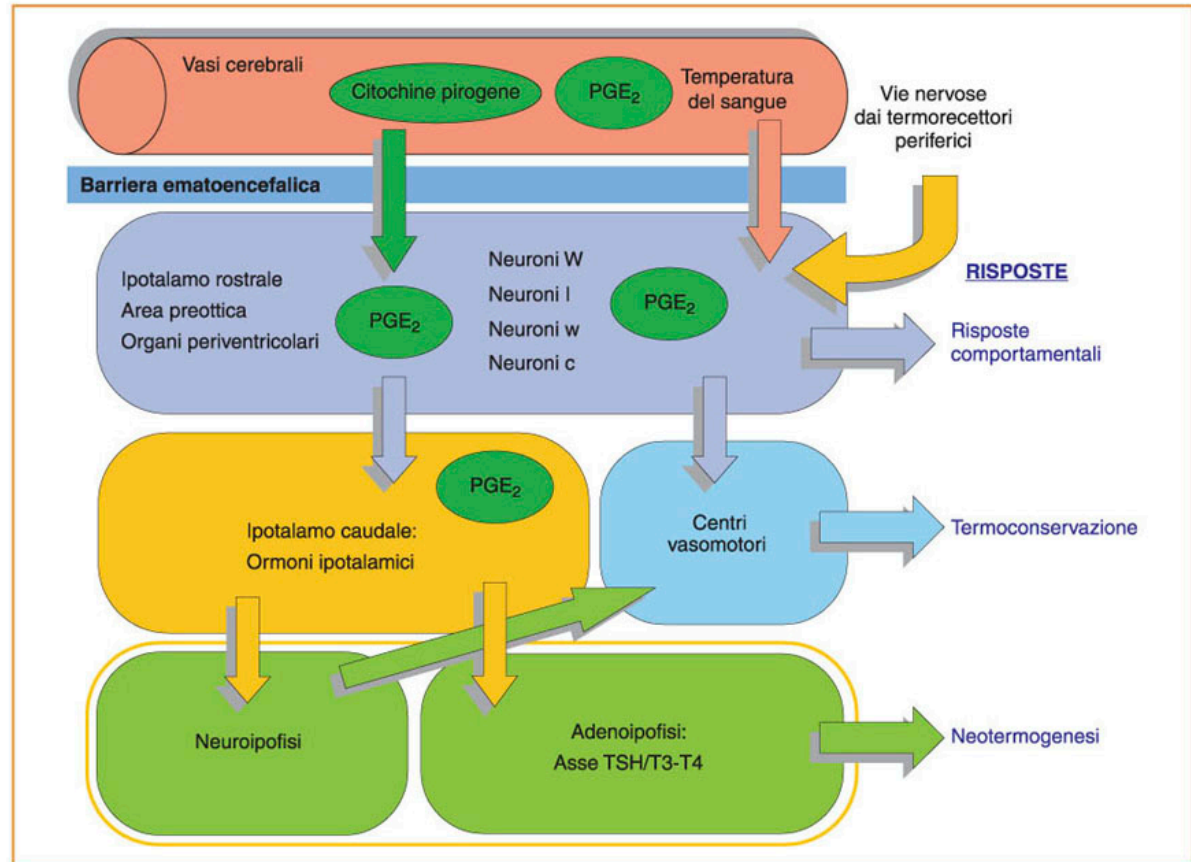
MEDIATORI DELL'ACIDO  
ARACHIDONICO  
PGE<sub>2</sub>

INNALZAMENTO DEL LIVELLO DI  
SOGLIA DELLA  
TERMOREGOLAZIONE

CONSERVAZIONE DEL CALORE  
PRODUZIONE DEL CALORE

**FEBBRE**

## Dai pirogeni alla febbre



■ Figura 35.2 - Patogenesi della febbre.

La produzione/conservazione del calore si protrae finchè la TC non coincide con il “set febbrile”

# Termoregolazione

Ipotalamo anteriore  
Ipotalamo posteriore  
Ipofisi

Centro termoregolatore  
Centro vasomotorio  
TSH e ACTH

<b>Produzione di calore</b>	Metabolismo Attività muscolare
<b>Dispersione di calore</b>	Vasodilatazione cutanea Perspirazione e sudorazione

Il centro termoregolatore è stimolato dai pirogeni endogeni a produrre **PGE<sub>2</sub>** e serotonina.

- ✓ **stimolano il centro vasomotore che eccita il simpatico**
- ✓ **inducono l'increzione dell'ormone rilasciante il TSH**

Rialzo termico per:

- ✓ **aumento del metabolismo tramite gli ormoni tiroidei**
- ✓ **vasocostrizione cutanea tramite il simpatico**

<b>Rialzo termico</b> ↓ Termodispersione ↑ Termoproduzione	<b>Vasocostrizione</b> Brivido
<b>Stasi o fastigio</b> ↑ Termoproduzione	↑ <b>Metabolismo</b>
<b>Defervescenza per lisi o per crisi</b> ↑ Termodispersione	<b>Vasodilatazione</b> <b>Sudorazione</b>



# Quadri Clinici di Febbre

- A differenza dall'ipertermia in cui il livello di piresia non ha un limite superiore, nella febbre la temperatura corporea raramente supera i 41° C.
- Se la febbre raggiunge:
  - ✓ 38° C si definisce *febbricola*;
  - ✓ 38,5° C: *febbre lieve*;
  - ✓ 39° C: *febbre moderata*;
  - ✓ 39,5° C: *febbre elevata*;
  - ✓ 41° C: *iperpiresia*;
  - ✓ oltre i 41° C: *iperpiresia estrema*
- A seconda dell'andamento nel tempo si possono distinguere vari tipi di febbre
- **NOTA BENE!** oggi il diffuso uso di farmaci antipiretici, glucocorticoidi e antibiotici altera spesso e rende irriconoscibili il tipo di febbre.

# Andamento della Febbre

**FASE DEL RIALZO TERMICO O PRODROMICA:** oggettiva sensazione di freddo ed eventuale comparsa del brivido, e riscontro obiettivo di pallore cutaneo per la vasocostrizione *Aumento della termogenesi e riduzione della termodispersione* (aumento della PA e FC)

**FASE DEL FASTIGIO:** la termoregolazione si è aggiustata a un livello più alto e la TC resta abbastanza costante. Manca la sensazione di freddo e il brivido

**FASE DELLA DEFERVESCENZA:** sensazione di caldo e abbassamento della TC

**La caduta della febbre può avvenire:**

-bruscamente (per **LISI**)

-gradualmente (per **CRISI**)

# Tipi di febbre

**Febbricola:** aumento di 1° C si associa a processi con scarsa carica batterica (tonsilliti, granuloma dentario, colecestiti, sinusiti)

**Continua:** temp elevata (40-41° C) con variazioni quotidiane di circa 1° C) (Polmonite, Tifo)

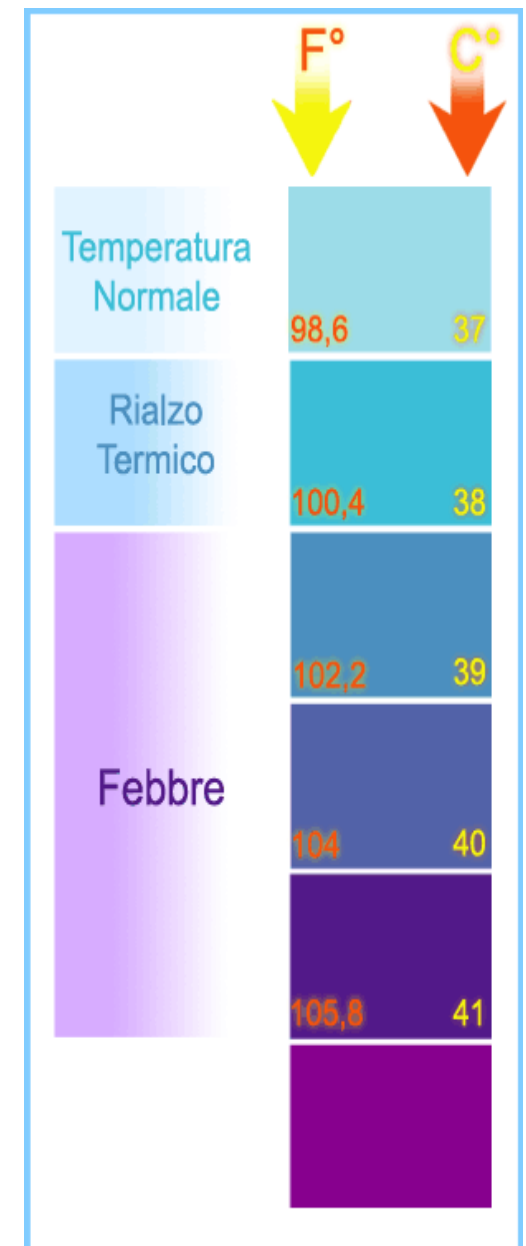
**Remittente:** varia di oltre 1° C senza scendere al di sotto dei 37° C

febbre di tipo settico (streptococco), endocardite batterica

**Intermittente:** periodi di rialzo termico e periodi di apiressia, si presenta con diverse varianti (malaria 2-4 giorni, rickettsiosi (5), e leishmania (biquotidiana))

**Ricorrente:** rialzo termico e defervescenza durano alcuni giorni, es Borrelia e avvengono bruscamente

**Ondulante:** defervescenza e rialzo termico avvengono lentamente (brucellosi, linfomi)



# Effetti della febbre su organi e apparati

- La febbre aumenta il metabolismo basale. Per ogni grado celsius di aumento della temperatura corporea, il metabolismo aumenta circa del 10%
- Il decremento della temperatura corporea (ipotermia) ha effetto opposto.
- **SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO**
  - prevalenza del **sistema neurovegetativo simpatico** che induce vasocostrizione (nel periodo prodromico). Vasodilatazione nel periodo della defervescenza
  - **tachicardia** con un aumento delle pulsazioni in media di circa 8 per ogni grado di temperatura corporea
- **APPARATO RESPIRATORIO**
  - **polipnea** (aumento degli atti respiratori/unità di tempo)
- **APPARATO DIGERENTE**
  - **disappetenza, nausea e talora vomito**
- **SNC**
  - **torpore, astenia**

# A cosa serve la Febbre?

- Favorisce la replicazione delle cellule del sistema immunitario
- Riduce la proliferazione dei patogeni

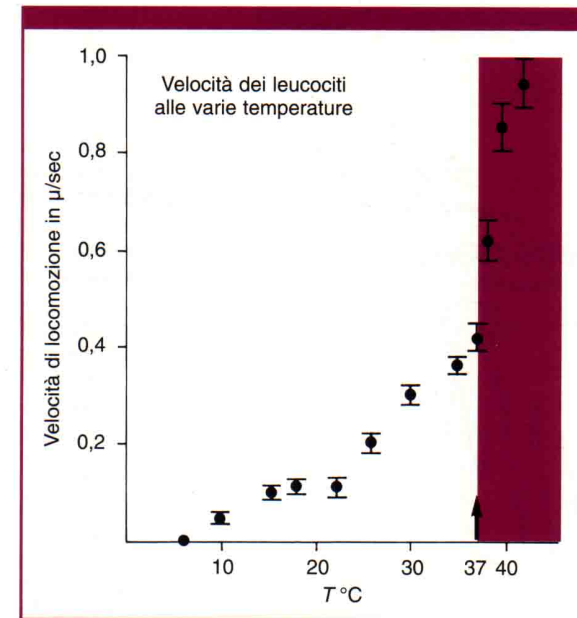
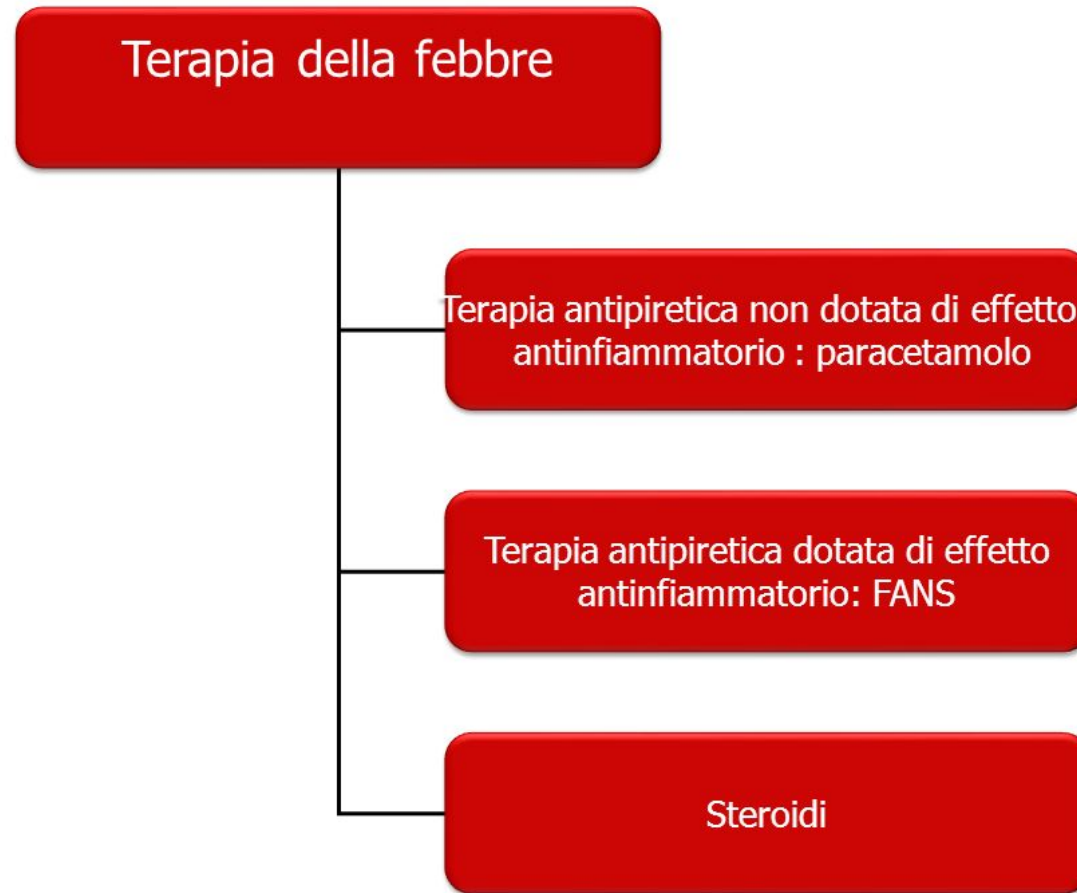


FIGURA 15.2 Velocità di locomozione dei neutrofilii umani in funzione della temperatura. **Colonna rossa:** temperature febbrili. (Da [46], modificata.)

# Terapie per la Febbre





# Febbre in video

<https://youtu.be/ckHjrNM3GRk>

