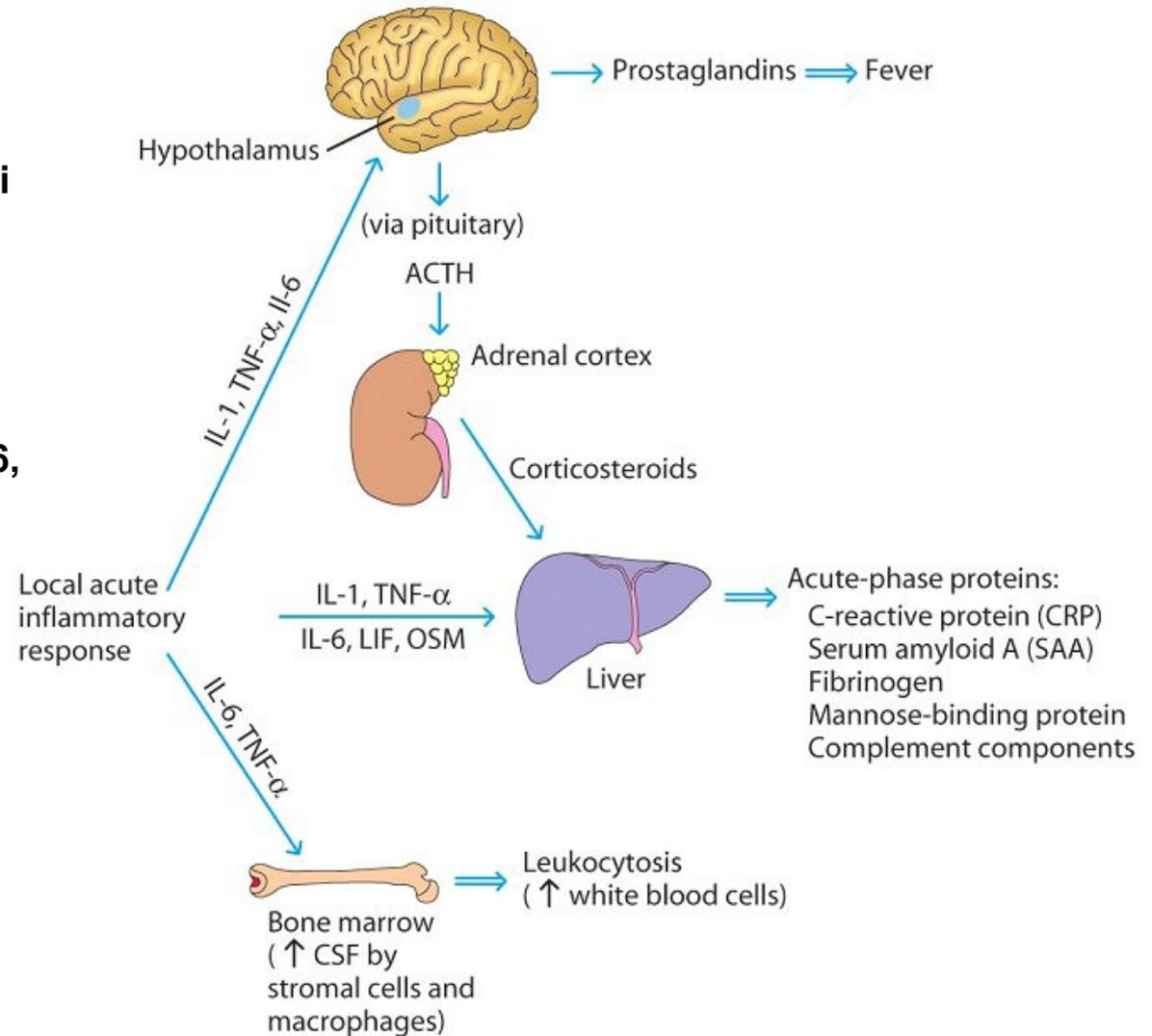


- ✓ **Proteine della fase acuta:**  
aumento aspecifico di proteine del siero
- ✓ **VES:**  
aumento della Velocità di Eritro-Sedimentazione
- ✓ **Leucocitosi:** da PMN, EOS o Linfociti
- ✓ **Shock**
- ✓ **FEBBRE:**
  - Pirogeni esogeni: LPS
  - Pirogeni endogeni: IL-1 & TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN

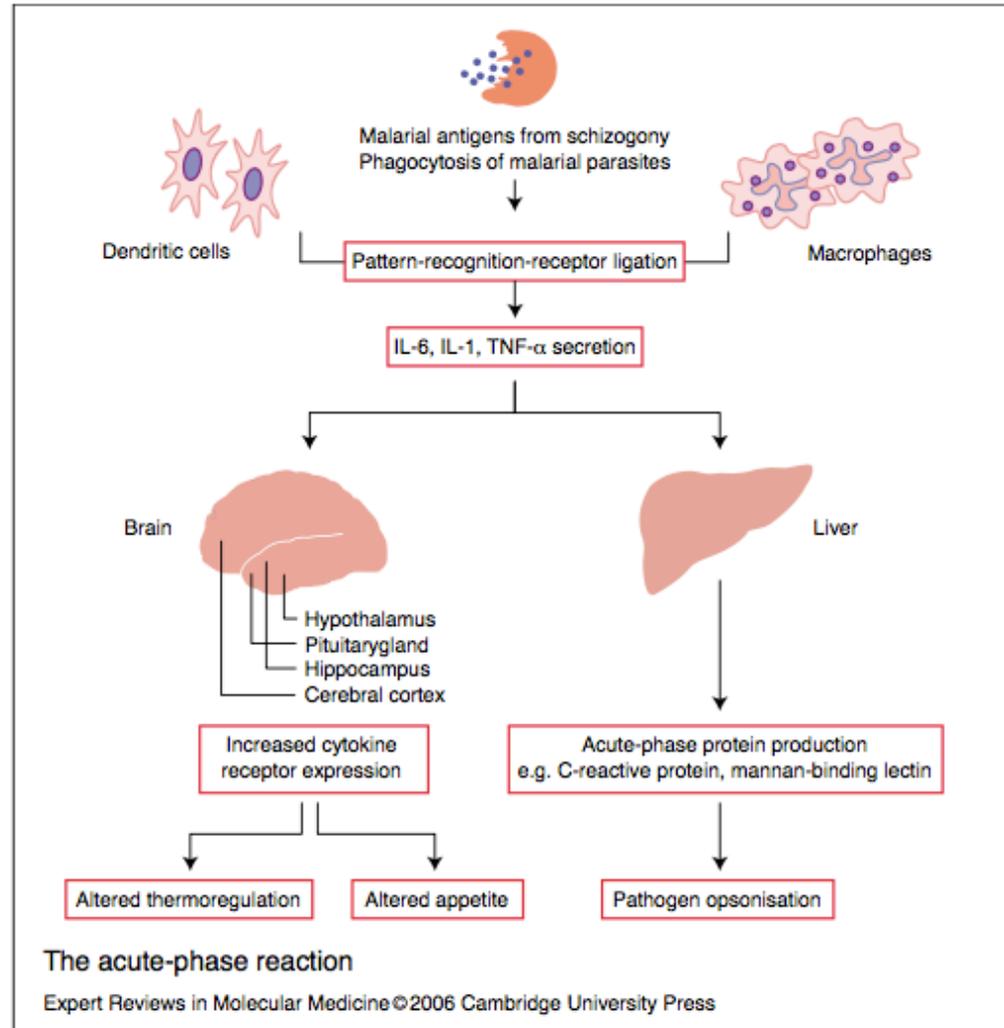
## Effetti sistemici dell'inflammazione



**Maurizio Romano, PhD**  
 Dipartimento di Scienze della Vita  
 Edificio R  
<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)

# RISPOSTE della FASE ACUTA

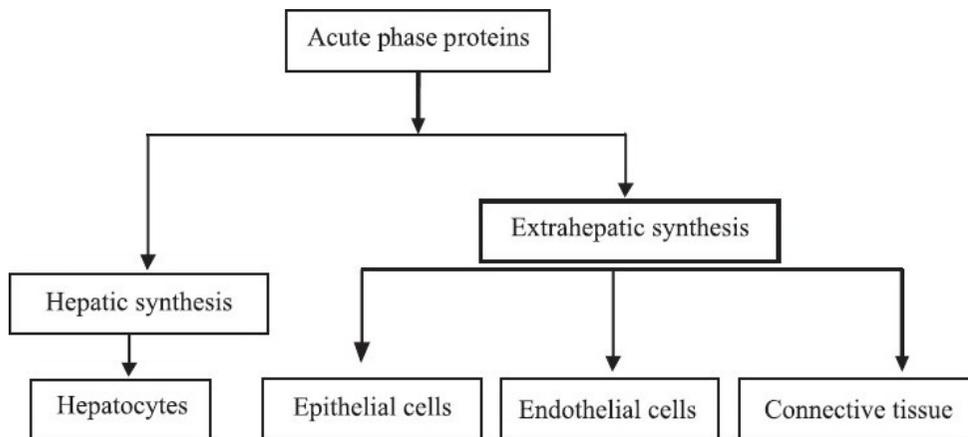


**Figure 2. The acute-phase reaction.** The acute-phase reaction occurs via the secretion of acute-phase cytokines such as interleukin (IL)-6, IL-1 and tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). These cytokines are secreted from antigen-presenting cells such as dendritic cells or macrophages 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.

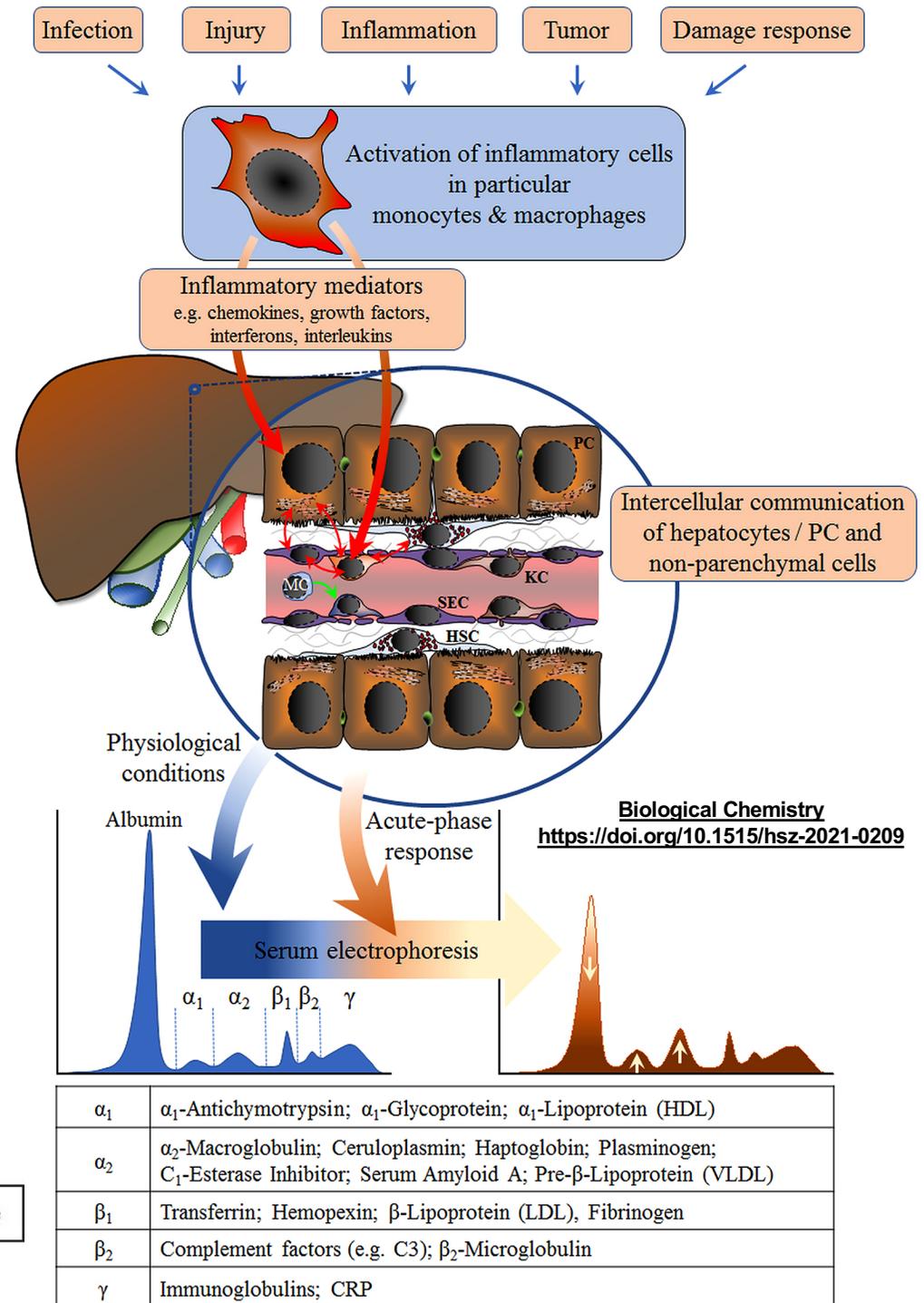
# Classificazione delle Proteine della Fase acuta

- **Proteine della coagulazione** (fibrinogeno, protrombina)
- **Proteine del complemento** (C2, C3, C4, C5)
- **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

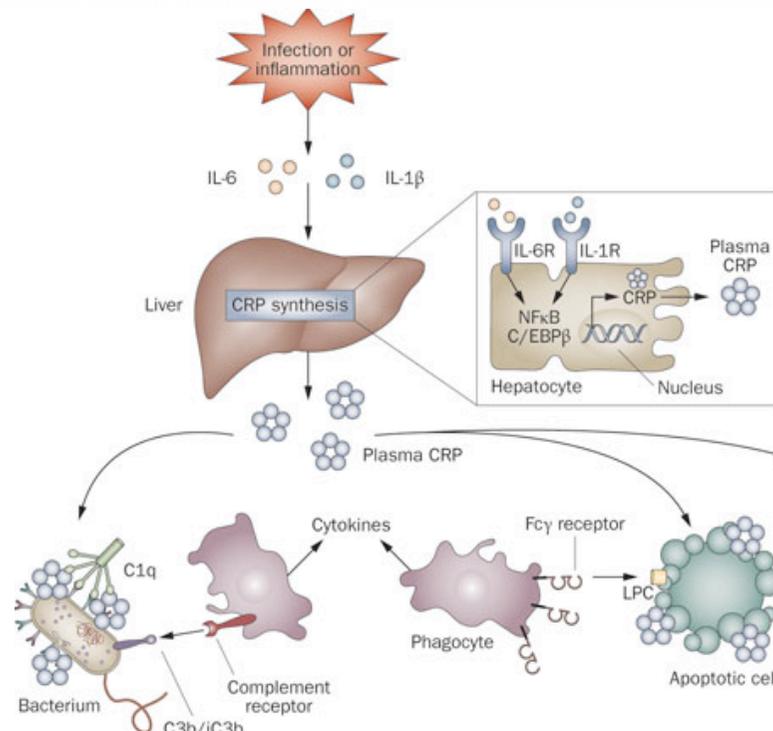
Acute phase protein	Biological activity
Haptoglobin	Binds with hemoglobin Bacteriostatic effect Stimulation of angiogenesis Role in lipid metabolism/development of fatty liver in cattle Immunomodulatory effect Inhibition of neutrophils respiratory burst activity
C-reactive protein	Complement activation 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)**
- **Lege 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



## PCR – Proteina C Reattiva

<https://youtu.be/xQ2aur5n3rE?si=vnEqaRIL2N973Kie>

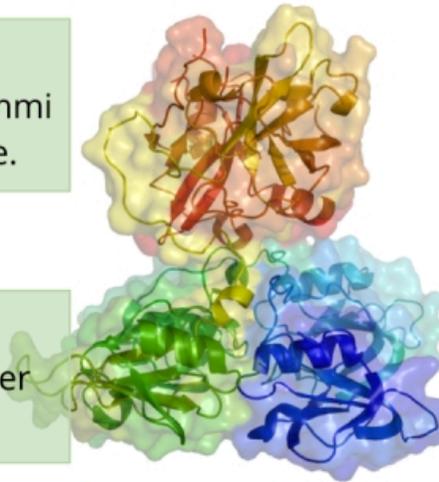


# Fibrinogeno

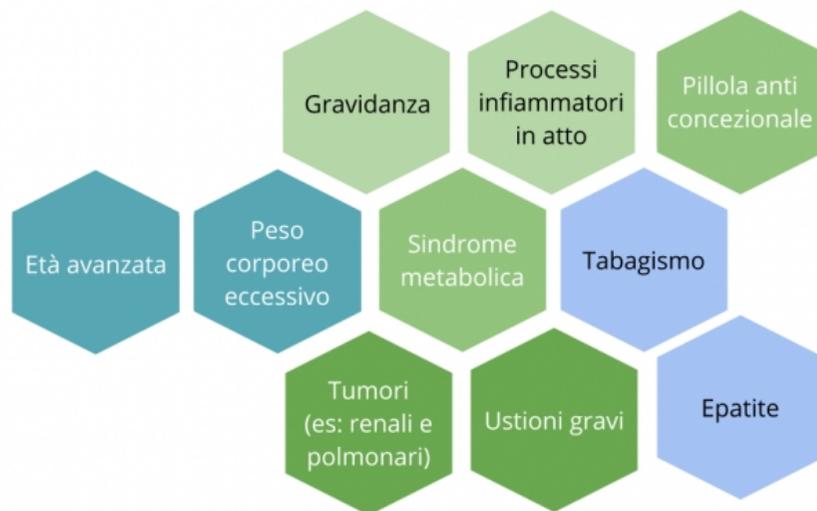
**Fibrinogeno alto:** valori di riferimento.

**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.



Possibili cause di **valori alti di fibrinogeno**



- ❖ Livelli normali di fibrinogeno: 150 e 400 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.



# VES: Velocità di Eritrosedimentazione

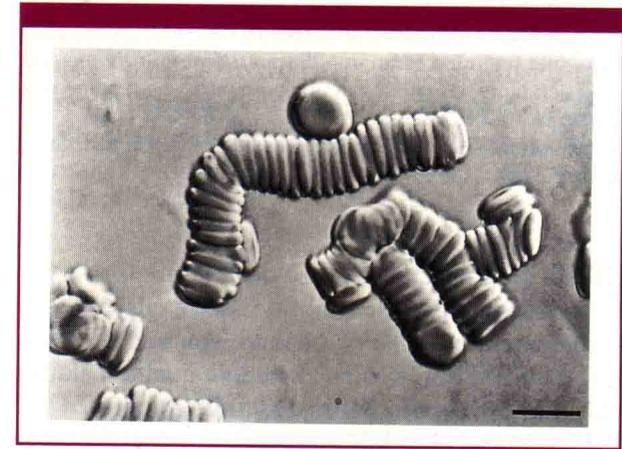
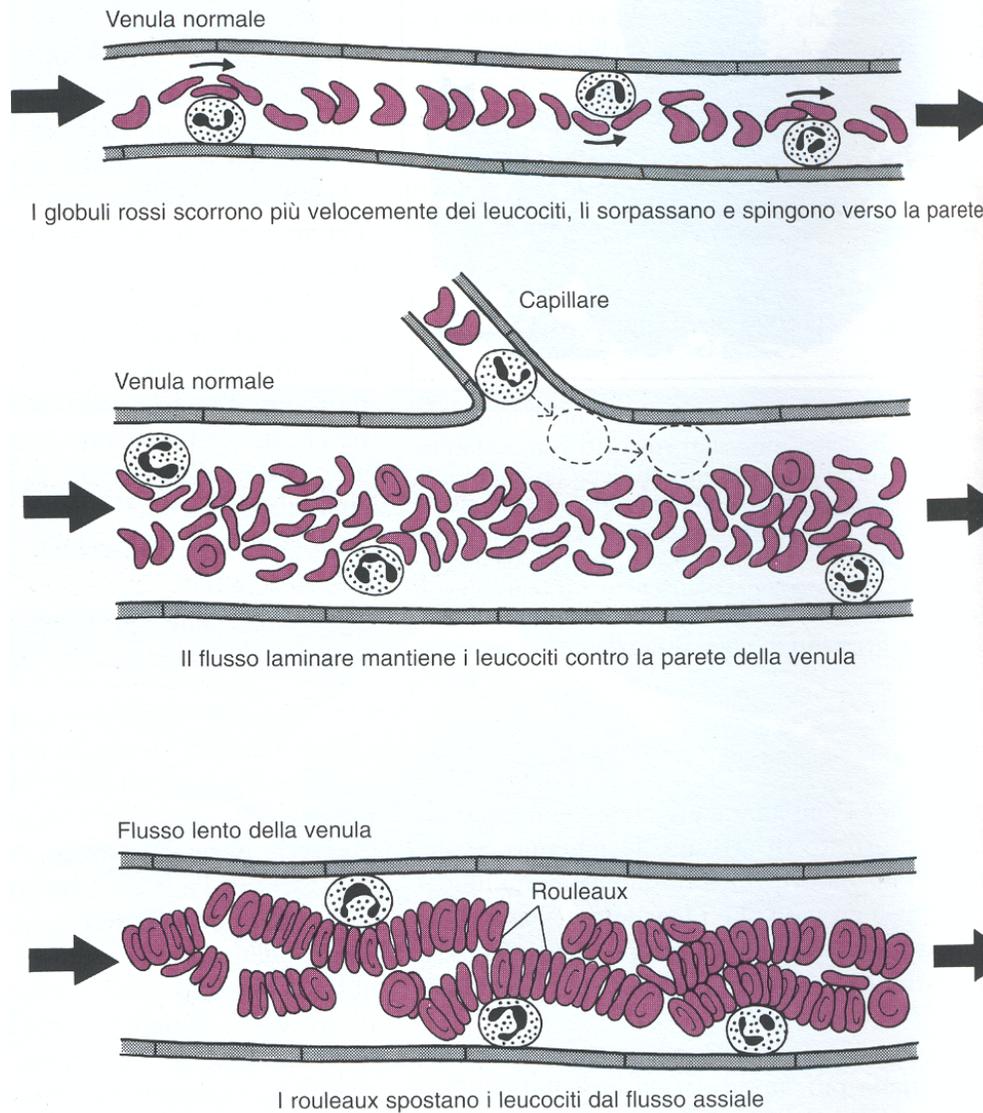


FIGURA 15.3 Eritrociti che hanno formato dei tipici rouleaux osservati al microscopio a interferenza. Segmento = 10  $\mu$ m. (Riprodotta con autorizzazione da [7].)

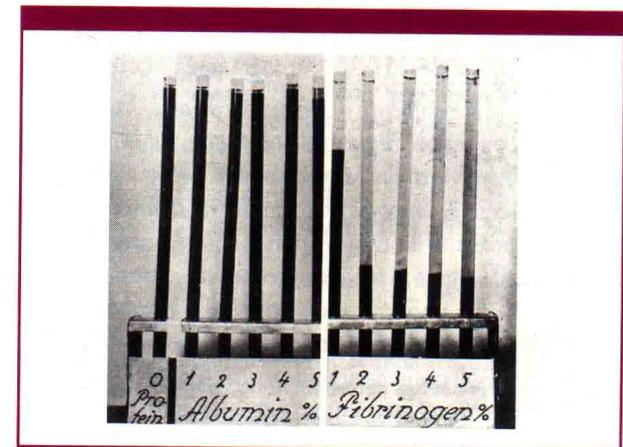


FIGURA 15.4 Il meccanismo dell'aumentata velocità di eritrosedimentazione dimostrato sospendendo i globuli rossi in soluzioni di proteine plasmatiche. Soluzioni di albumina di concentrazione crescente (da 1,3% a 6,3%) non aumentano la velocità di eritrosedimentazione, come invece fanno le soluzioni di 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 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**

## Aumento della VES

### Valori normali della VES



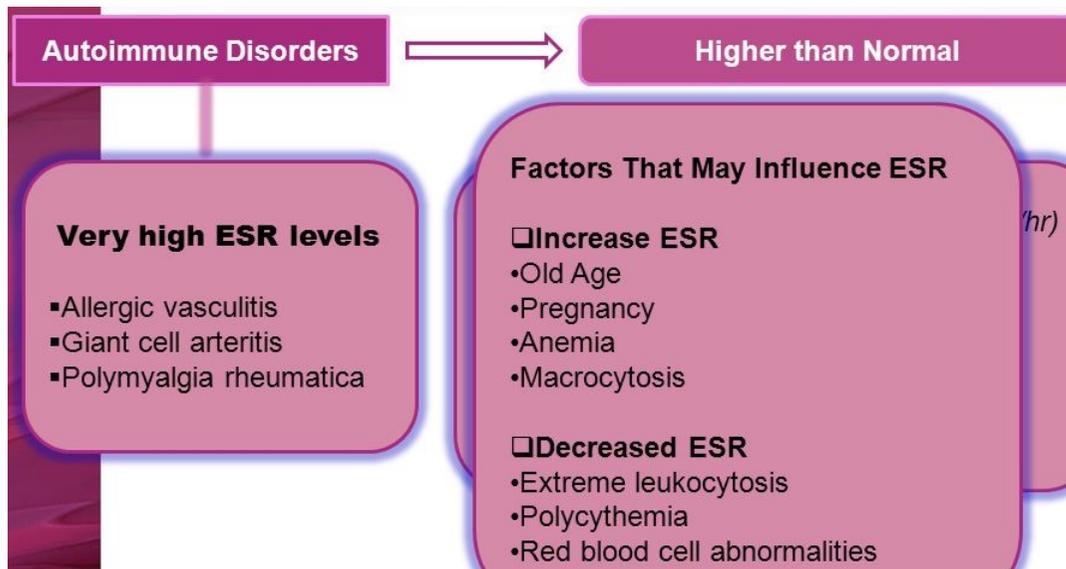
I seguenti valori sono considerati risultati normali del test della VES (valori di riferimento):

- VES normale nelle donne: le donne sotto i 50 anni dovrebbero avere una VES inferiore a 20 mm/h.
- VES normale negli uomini: gli uomini sotto i 50 anni dovrebbero avere una VES inferiore a 15 mm/h.
- VES normale nei neonati: i neonati dovrebbero avere una VES tra 0 e 2 mm/h.
- VES normale nei bambini: i bambini che non hanno ancora raggiunto la pubertà (0-18 anni) dovrebbero avere una VES compresa tra 3 e 13 mm/h o anche inferiore a 10 mm/h.
- VES normale negli anziani: le donne sopra i 50 anni (tra i 50 e gli 85 anni) dovrebbero avere una VES inferiore a 30 mm/h. Gli uomini sopra i 50 anni (tra i 50 e gli 85 anni) dovrebbero avere una VES inferiore a 20 mm/h.

Allo stesso tempo, le donne di età superiore agli 85 anni dovrebbero avere una VES inferiore a 42 mm/h e gli uomini di età superiore agli 85 dovrebbero avere un valore inferiore a 30 mm/h.

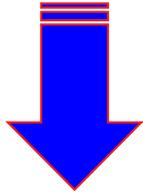
#### ATTENZIONE!

- **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**

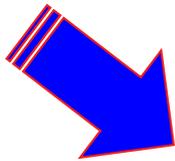


# LEUCOCITOSI

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.

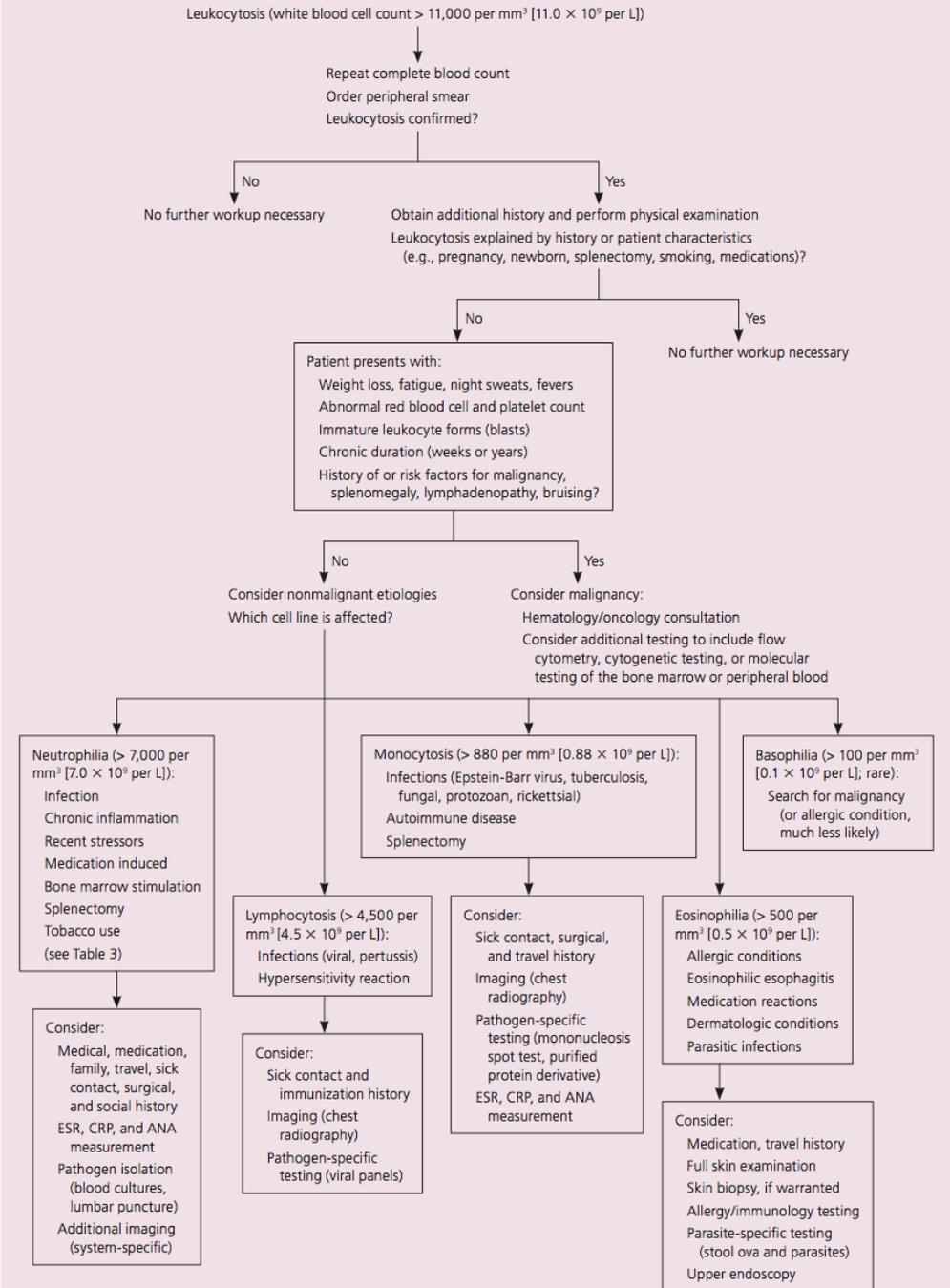
**Tabella 15.2**

## 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



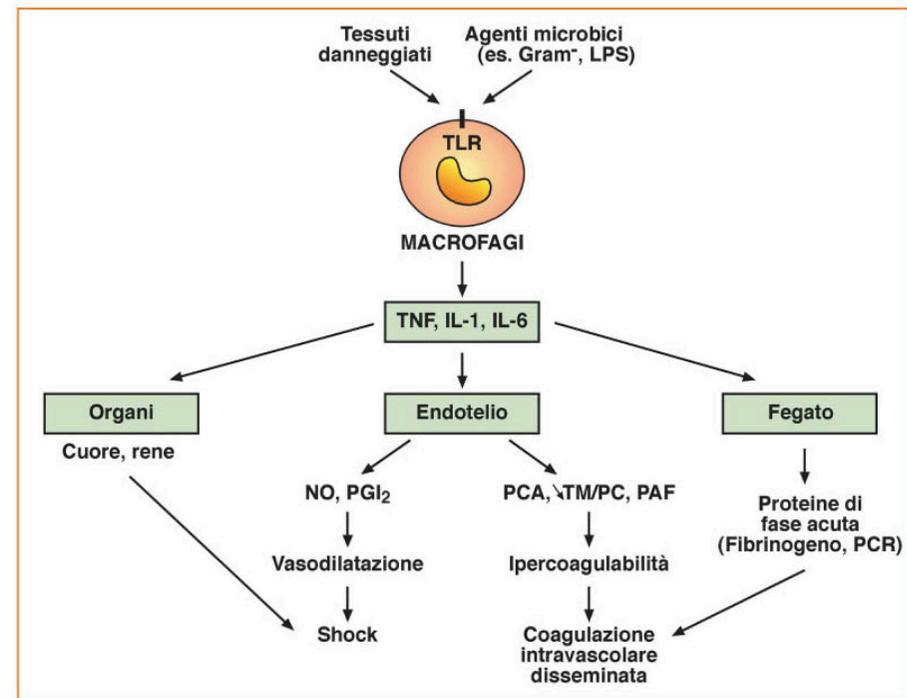
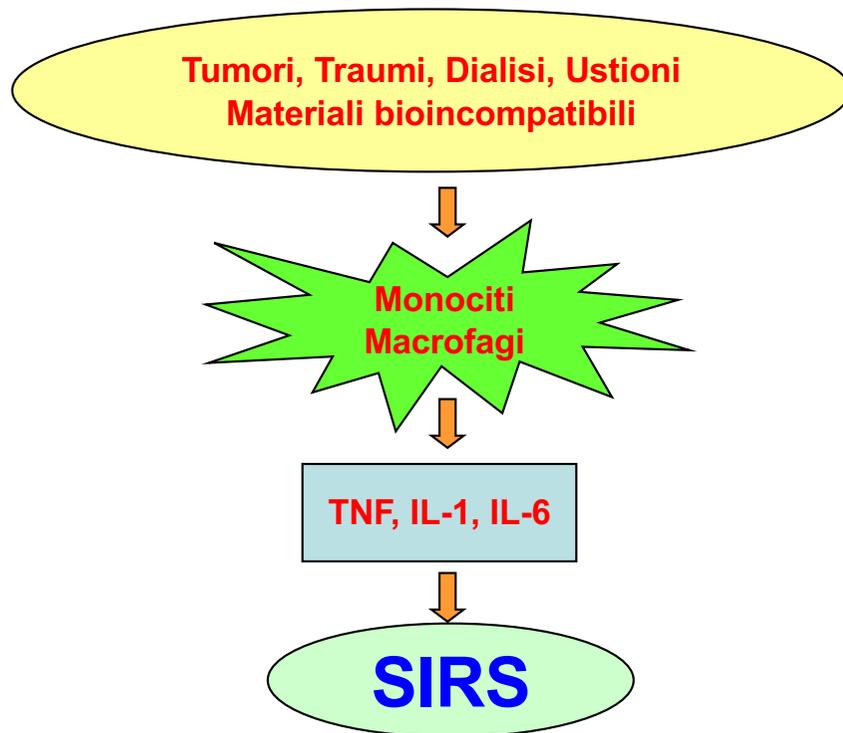
**Figure 5.** Algorithm for the evaluation of leukocytosis. (ANA = antinuclear antibodies; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate.)

# Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Induttori della risposta infiammatoria  
presenti in circolo



Attivano tutte  
le cellule monocitico-macrofagiche  
& endoteliali



## **Definizione di 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**

**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**

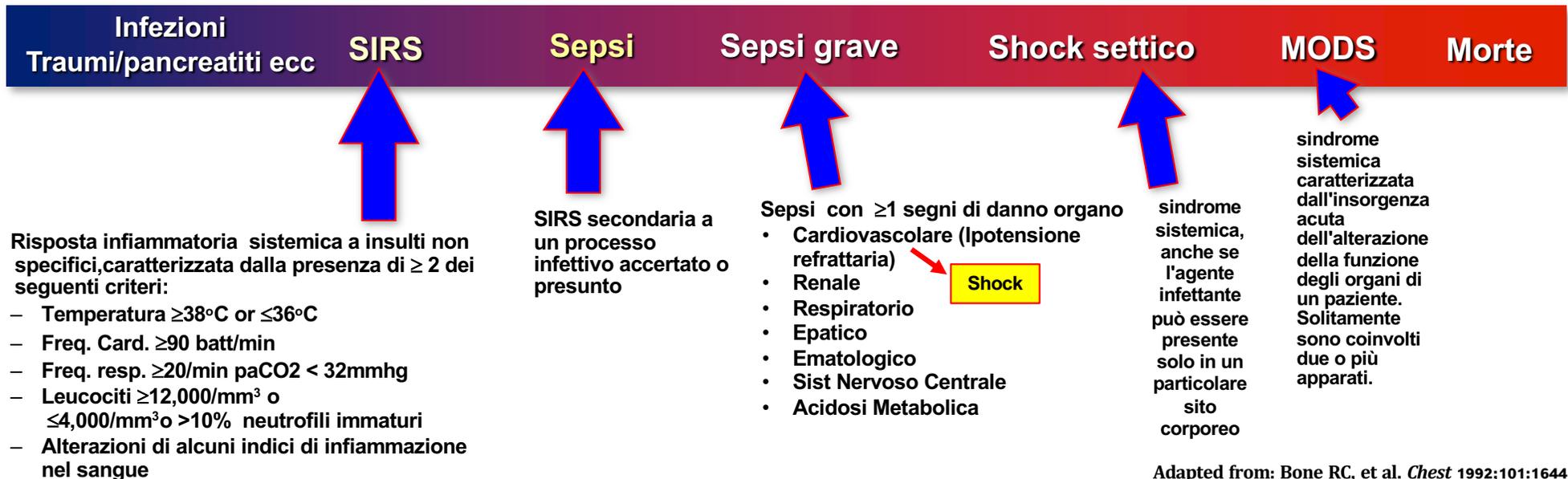
### **MOF/MODS**

**Multi-organ failure/multi-organ dysfunction syndrome**

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

# SEPSI & SIRS

- ❖ **SIRS:** era un modo per identificare una risposta infiammatoria generalizzata dell'organismo a un'aggressione.
- ❖ Veniva diagnosticata quando erano presenti almeno due dei seguenti criteri:
  - Temperatura corporea inferiore a 36 ° C (ipotermia) oppure superiore a 38 ° C (febbre)
  - Aumento (tachipnea) o riduzione (bradipnea) della frequenza respiratoria oltre determinati valori
  - Frequenza Cardiaca  $\geq 90$  batt/min
  - Numero di globuli bianchi nel sangue alterato (leucopenia o leucocitosi)
  - Alterazioni di alcuni indici di infiammazione nel sangue
- ❖ **Definizione di SIRS è stata superata a partire dal 2003:** può presentarsi anche in situazioni non legate a infezioni, mentre la sepsi, che è una condizione potenzialmente letale, non sempre si accompagna a SIRS.
- ❖ **Diagnosi di sepsi:** si basa su criteri più specifici che tengono conto della presenza di una sospetta o documentata infezione insieme a disfunzioni d'organo.



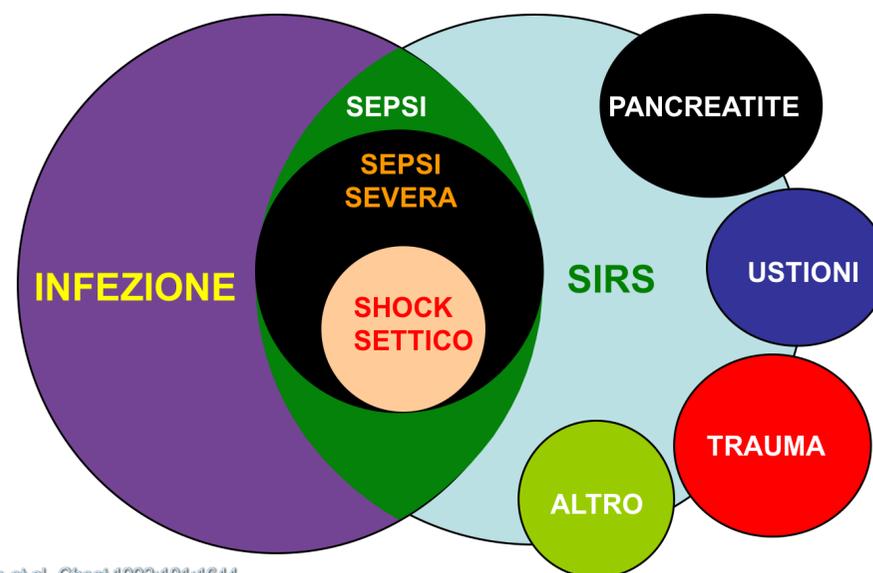
# Sepsi, batteriemia e setticemia

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

- 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



# Patogenesi dello Shock settico

LPS e gli altri componenti microbici attivano contemporaneamente più cascate.

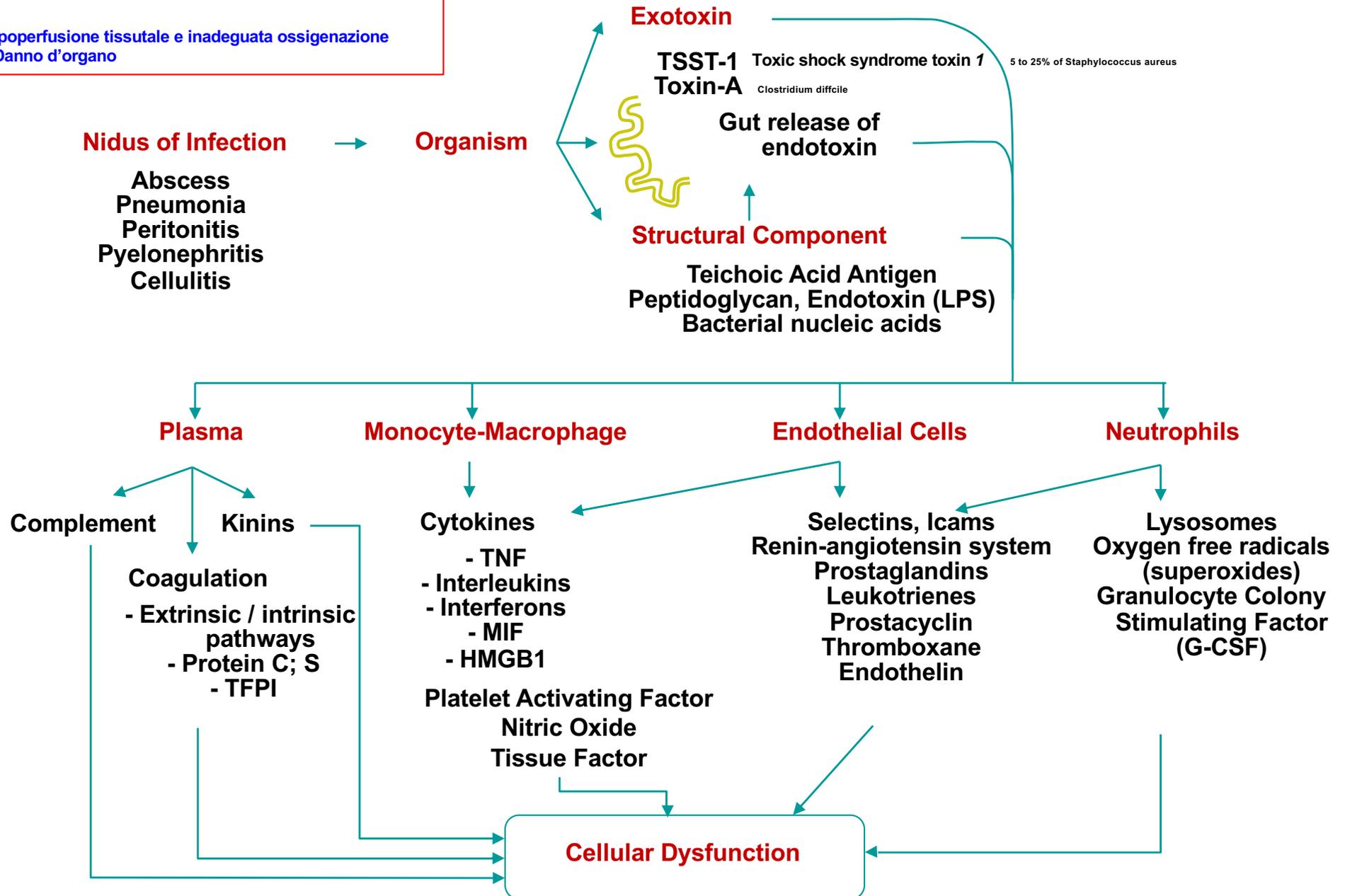
- Difetto di contrazione miocardica,
- Alterazione del tono vasale periferico
- Occlusione del microcircolo

=>>>

- 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



# Patogenesi dello Shock settico

## 1. Risposta Infiammatoria:

- Inizio da un'infezione (batterica, fungina, virale).
- Rilascio di mediatori infiammatori (citochine, TNF-alfa, IL-1) da parte di cellule immunitarie.
- Attivazione della cascata del complemento e del sistema coagulativo.

## 2. Disfunzione Microvascolare:

- Vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare.
- Ipoperfusione e ipossia tissutale.
- Aumento della produzione di radicali liberi.

## 3. Disfunzione Organica:

- Insufficienza respiratoria.
- Insufficienza renale.
- Insufficienza epatica.
- Shock cardiogeno.

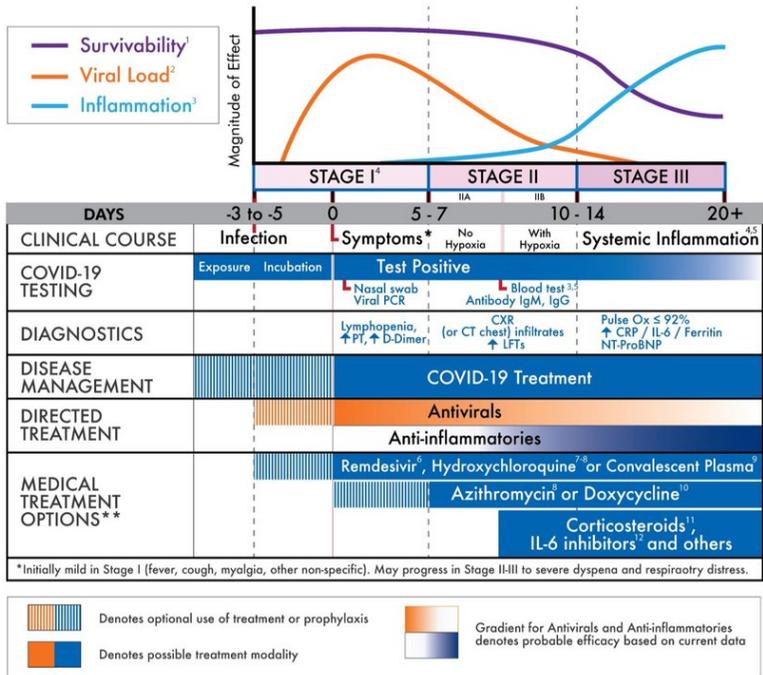
## 4. Alterazioni Metaboliche:

- Aumento dell'acido lattico nel sangue.
- Ipoglicemia.
- Alterazioni del bilancio elettrolitico.

**5. Morte:** Se non trattata, la sepsi e lo shock settico possono portare alla morte.

## Fattori che influenzano la prognosi:

- Tipo di microrganismo patogeno.
- Gravità dell'infezione.
- Comorbidità del paziente.
- Tempestività della diagnosi e del trattamento.



**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

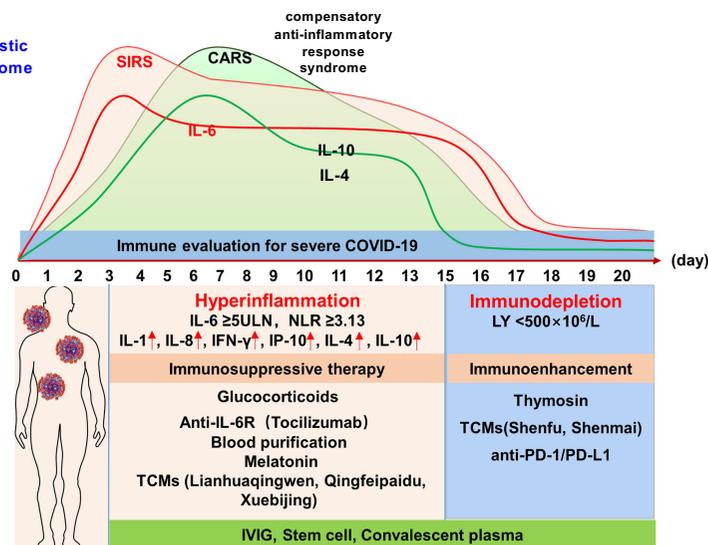
**Fase 5: morte o remissione**

Fase finale = morte o la remissione.

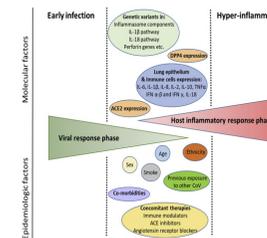
Tassi di morte 20-80%

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>

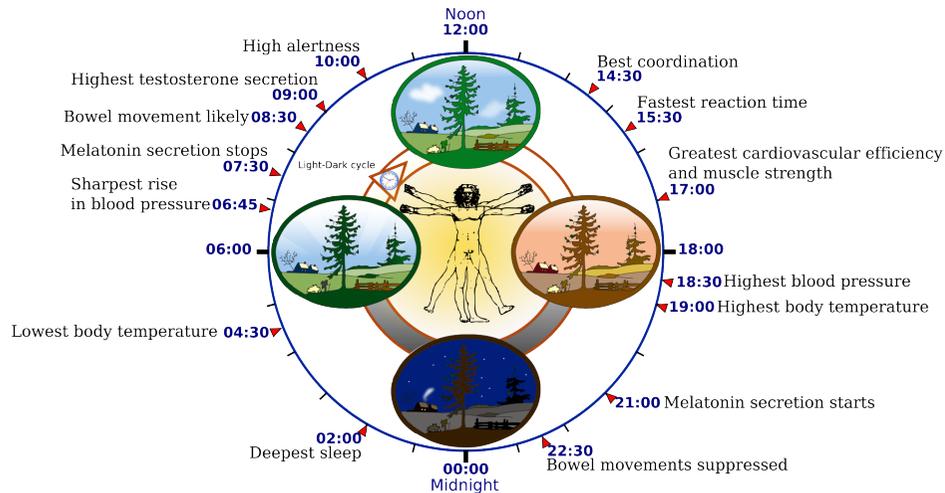


**SIRS & COVID-19**

# Febbre

**Sistema immunitario: ho alzato la temperatura del tuo corpo a 40°, le infezioni non possono sopravvivere a lungo a questa temperatura**

**Io: ma nemmeno io posso sopravvivere a lungo a questa temperatura**



**Sistema immunitario:**



**Dario Zupi**

Sistema Immunitario:  
Senti io la mia parte l'ho fatta, non è che posso pensare a tutto io qui

523   



**Christian Brigante**

"Ha rischiato la giocata..."

312  

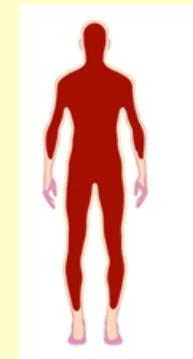
## Poichilotermi

Hanno temperatura corporea simile a quella dell'ambiente



## Omeotermi

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

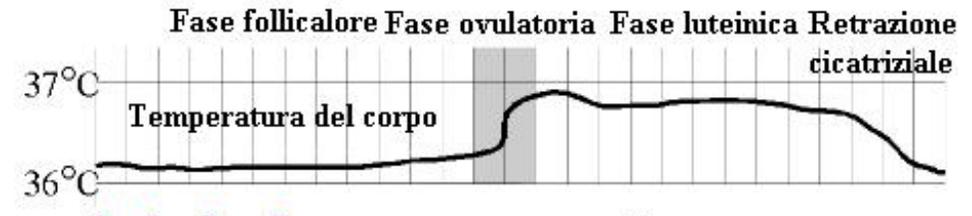
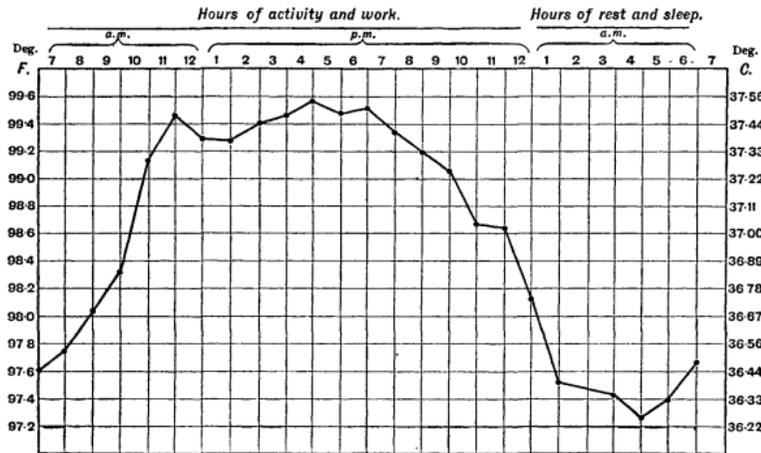


# Febbre

- 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

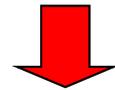


- ❖ **Variazioni circadiane:** la temperatura corporea subisce variazioni che vanno da 0,5 a 1° C nel corso della giornata, con un **minimo all'alba (4-6 del mattino)** e un **massimo nel pomeriggio (17-20)**.
- ❖ **Ciclo mestruale:** la temperatura è **più bassa nella fase pre-ovulatoria**, aumenta di circa 0,6 gradi all'ovulazione e rimane elevata fino alla mestruazione.
- ❖ **Pasti:** la temperatura corporea aumenta leggermente dopo i pasti.
- ❖ **Gravidanza:** gravidanza, le alterazioni ormonali e l'età possono influenzare la temperatura corporea.
- ❖ **Attività fisica:** può far aumentare la temperatura corporea centrale di 1°C o più.

# 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

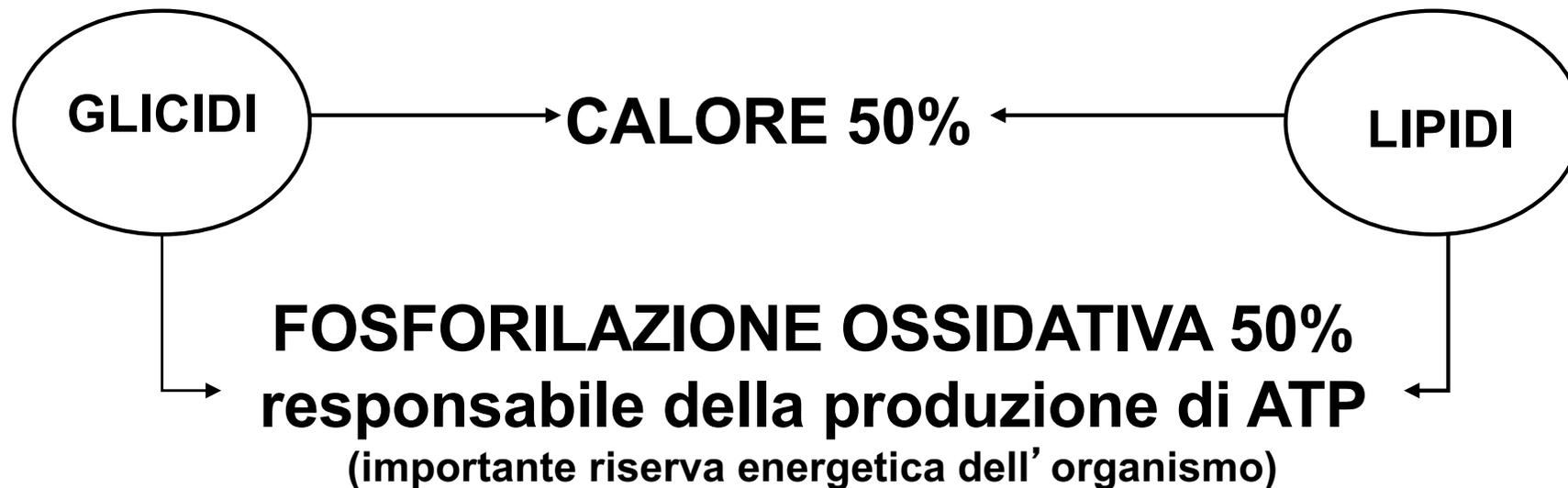
Termoproduzione

# 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.

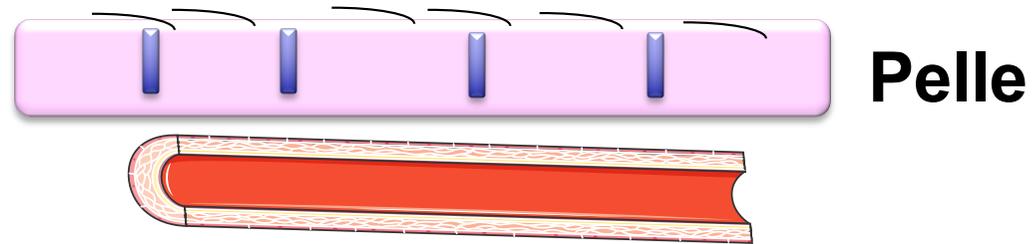
A tale regolazione presiedono gli **ORMONI TIROIDEI**

**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**

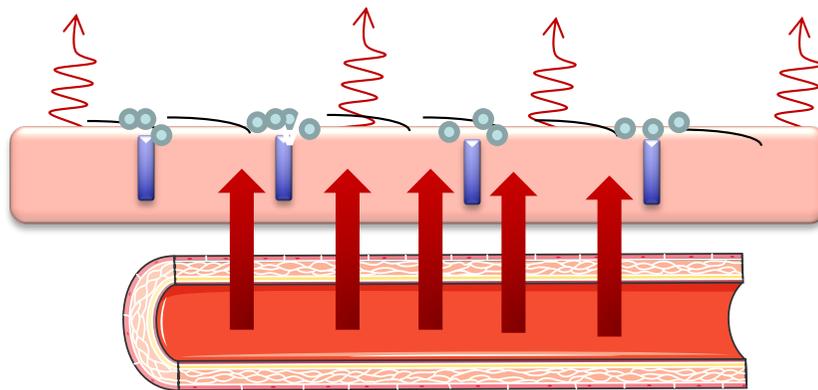
# RISPOSTE TERMOREGOLATRICI



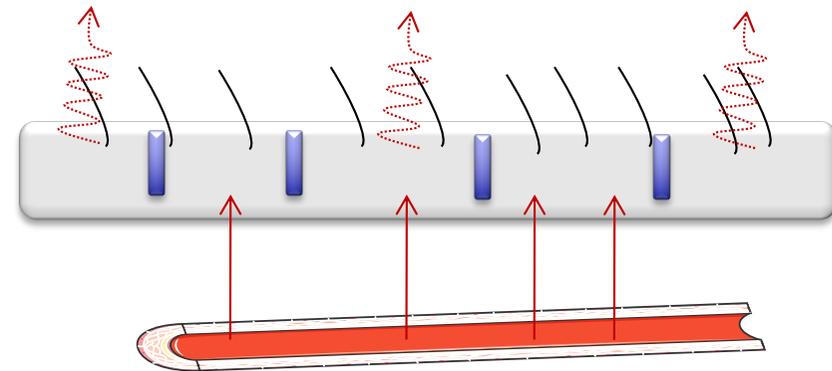
**Pelle**

Caldo: temperatura centrale >  
temperatura "termostato"  
ipotalamico

Freddo: temperatura centrale <  
temperatura "termostato"  
ipotalamico

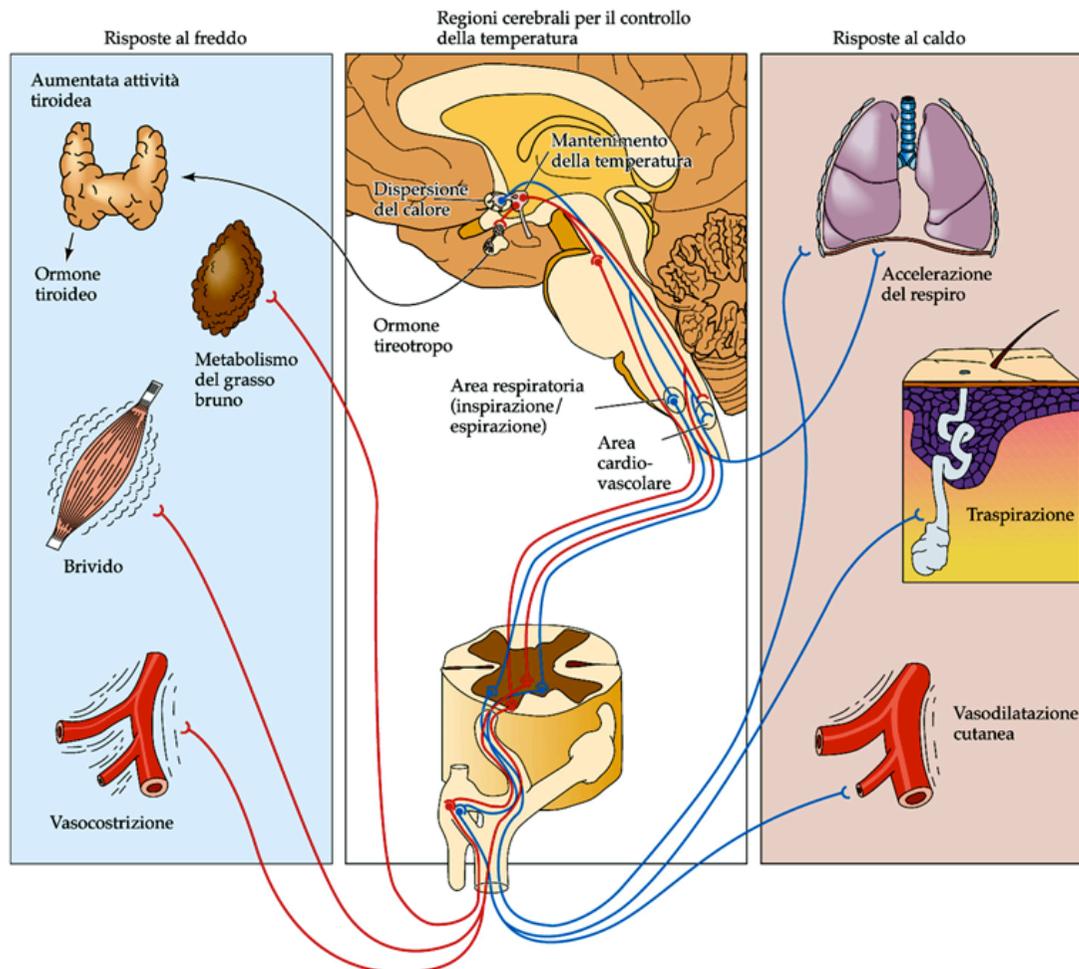


**Vasodilatazione  
Sudorazione**



**Vasocostrizione  
Orripilazione**

# Termogenesi & Termodispersione



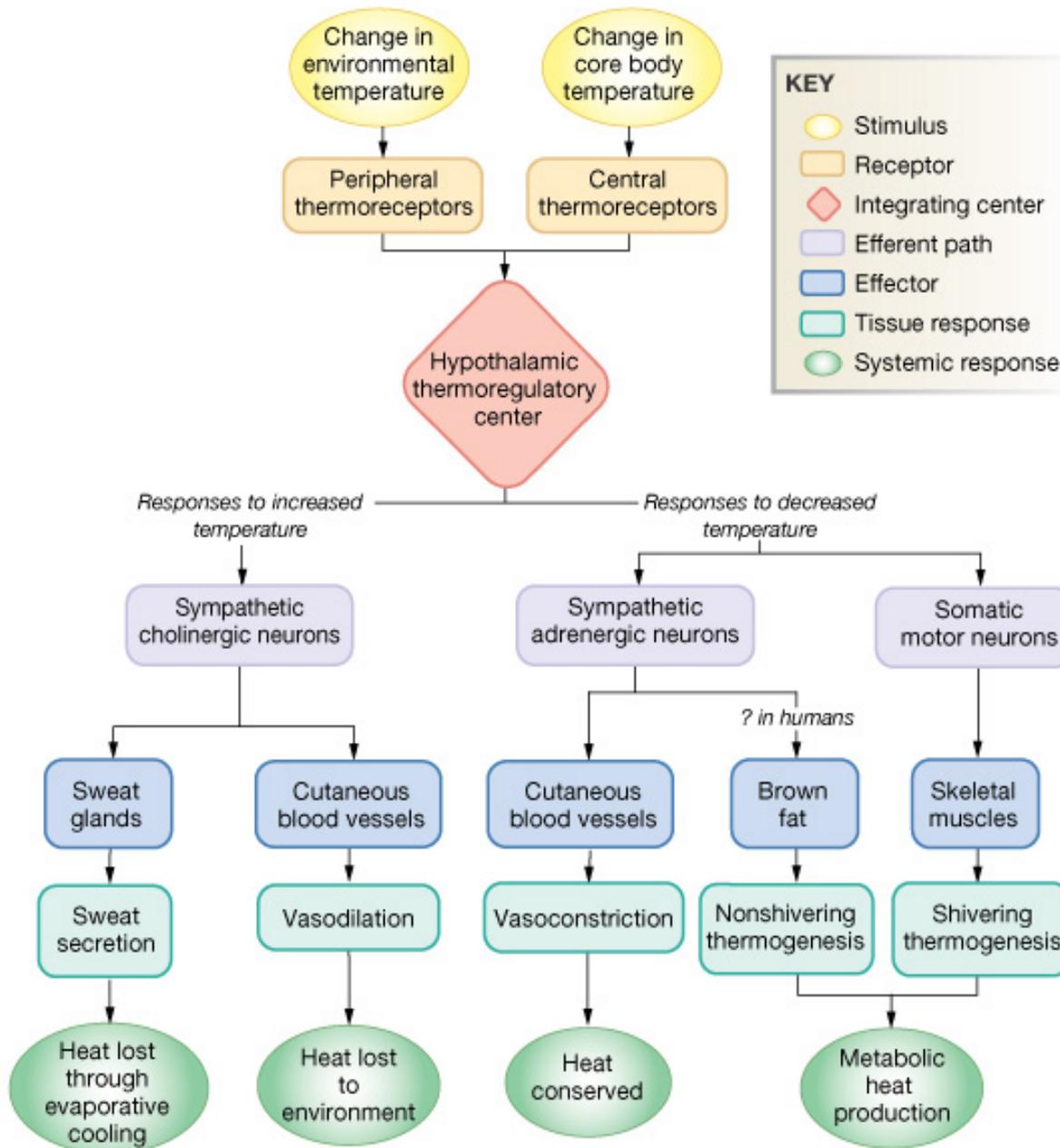
- ✓ Il metabolismo cellulare genera energia e calore
- ✓ Parte di questa energia viene anche immagazzinata sotto forma di ATP. A seguito dell'idrolisi dell'ATP, viene rilasciato altro calore.
- ✓ La regolazione della temperatura comporta l'integrazione di risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletriche
- ✓ **Brivido:** contrazione dei muscoli (volontari - striati) involontari .
- ✓ **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

- **Piressia:** elevazione della temperatura corporea a livelli patologici.
- Generata da due meccanismi patogenetici del tutto diversi, a cui corrispondono due condizioni patologiche differenti : **Ipertermia** e **Febbre**.
- **Ipertermia:** 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**

## Clinica => Approccio terapeutico differente

- **Ipertermia:** raffreddare il corpo con mezzi fisici.
- **Febbre:** 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).

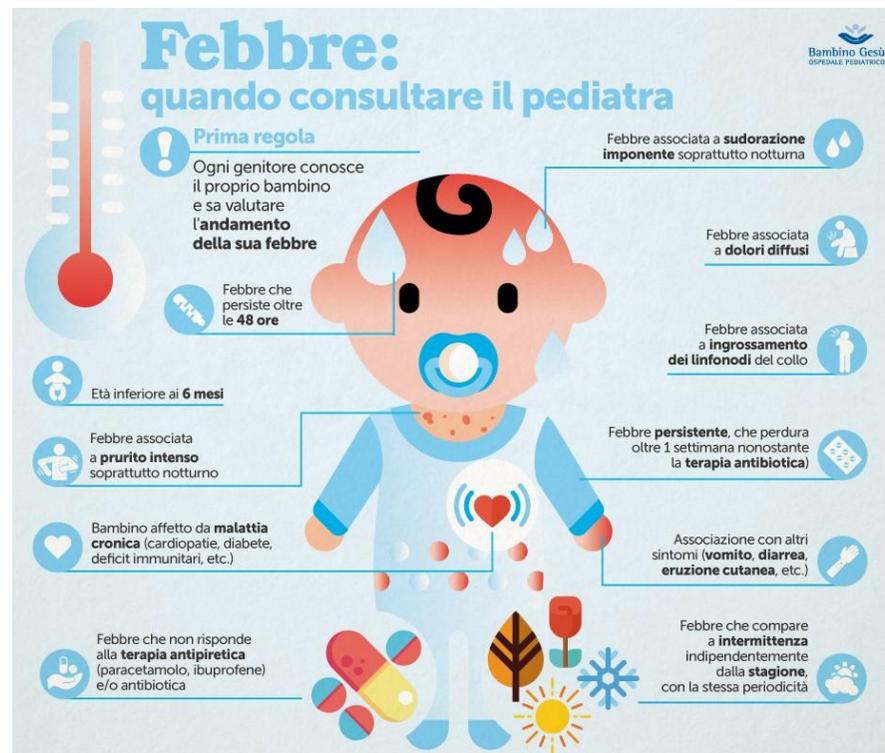
I termostato è regolato in alto i neuroni per la termoproduzione sono attivati



- **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>Collageneo-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

- ❖ **Pirogeni esogeni:** agenti infettivi ed i loro componenti pirogeni.
- ❖ **Inflammatione** 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\* (**Pirogeni endogeni**) 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

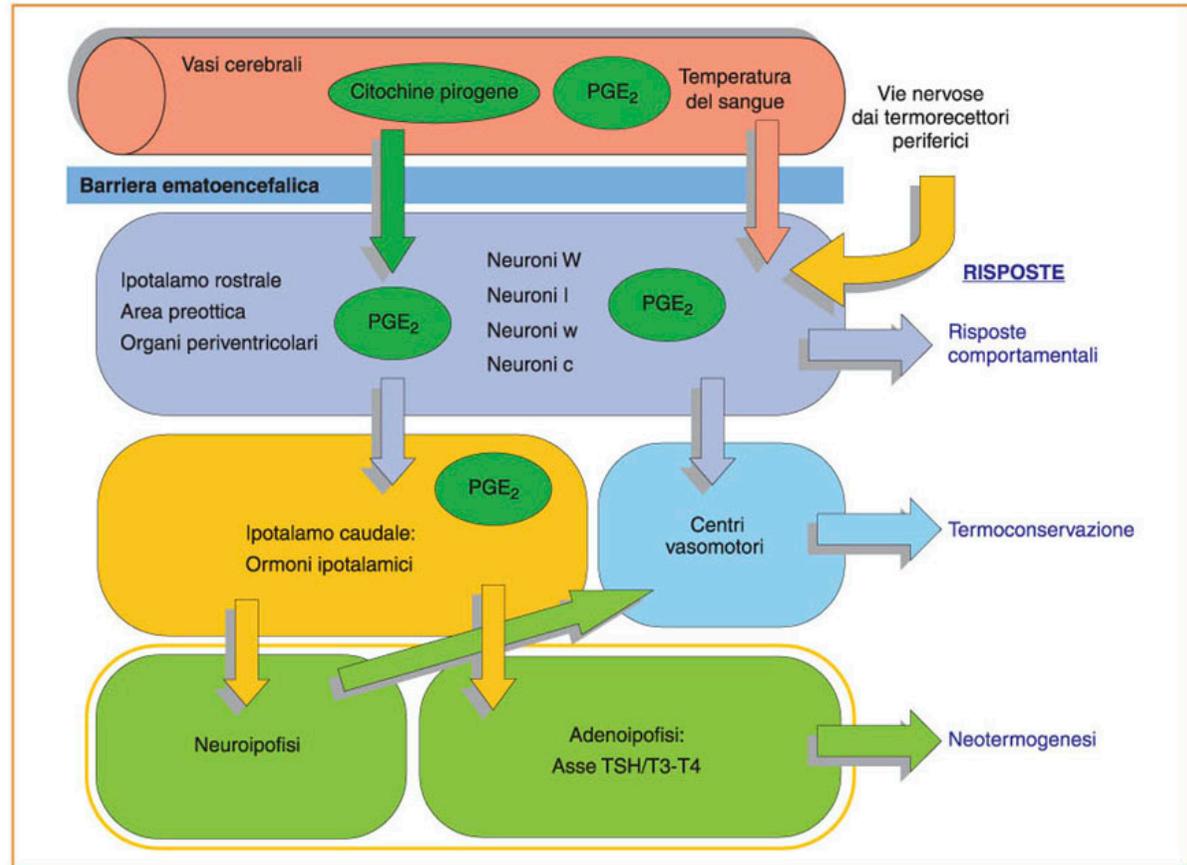
MEDIATORI DELL' ACIDO  
ARACHIDONICO  
PGE 2

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: *iperpiressia*;
  - ✓ oltre i 41° C: *iperpiressia 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  $1^{\circ}$  C si associa a processi con scarsa carica batterica (tonsilliti, granuloma dentario, colecestiti, sinusiti)

**Continua:** temp elevata ( $40-41^{\circ}$  C) con variazioni quotidiane di circa  $1^{\circ}$  C) (Polmonite, Tifo)

**Remittente:** varia di oltre  $1^{\circ}$  C senza scendere al di sotto dei  $37^{\circ}$  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

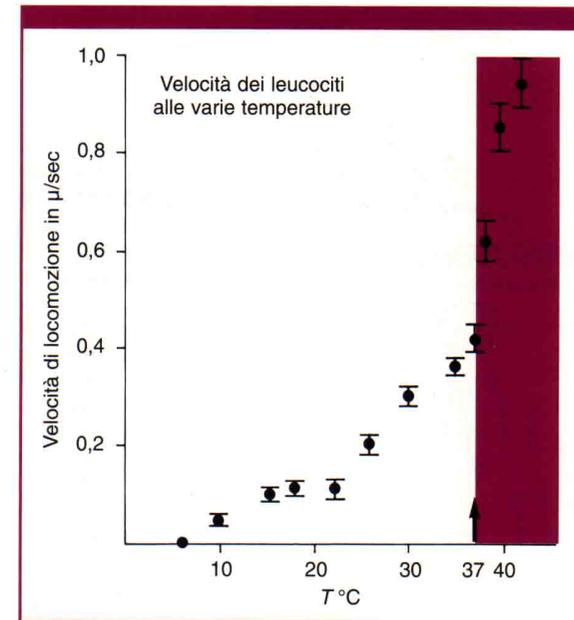
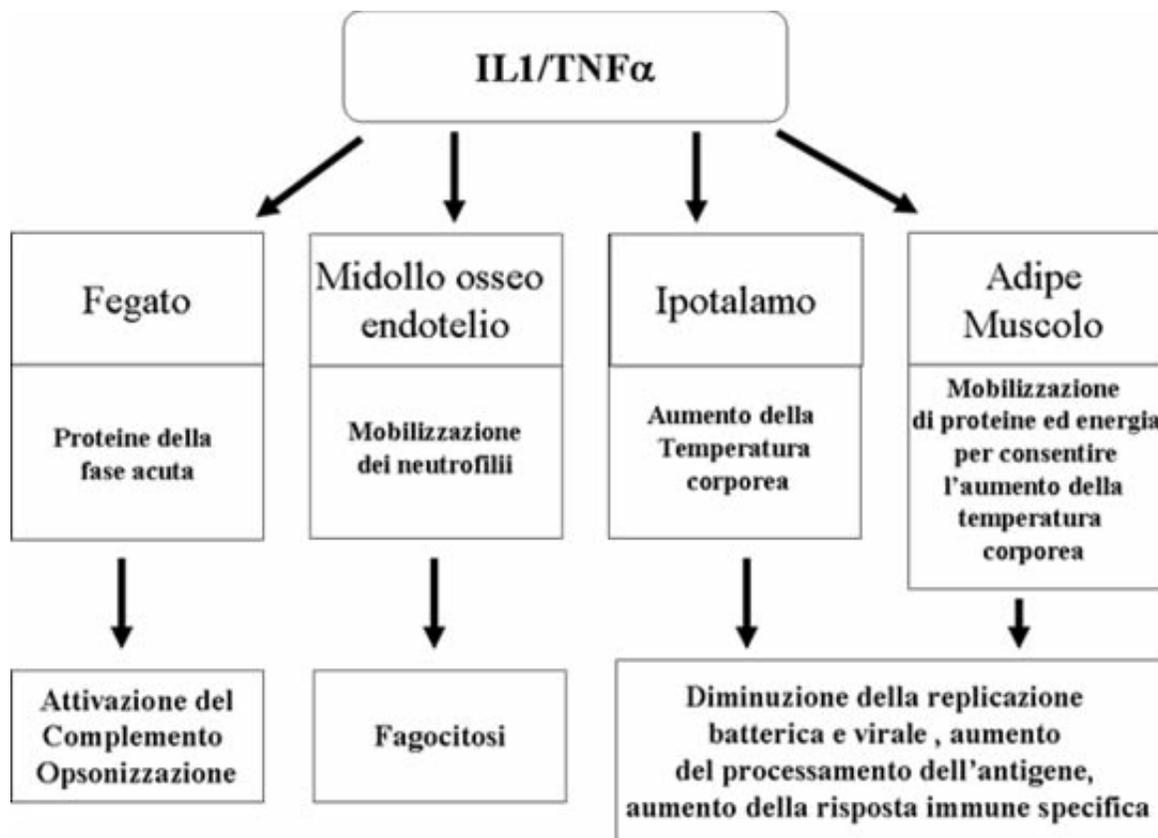


FIGURA 15.2 Velocità di locomozione dei neutrofili umani in funzione della temperatura. **Colonna rossa:** temperature febbrili. (Da [46], modificata.)

# Terapie per la Febbre



# Febbre in video

<https://youtu.be/ckHjrNM3GRk>

