



Fisiopatologia della febbre

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ



DEFINIZIONE

- Elevazione della temperatura corporea oltre i limiti massimi delle variazioni giornaliere fisiologiche
- In senso stretto:
 - La **febbre** implica una disregolazione *centrale* della temperatura
 - Le **altre forme di ipertermia** implicano invece una disfunzione dei meccanismi *periferici* di termoregolazione



Variazioni della temperatura corporea

- I mammiferi sono **OMEOTERMI**
 - ↔ mantengono la T° entro limiti costanti (nell'uomo $37 \pm 1^\circ \text{C}$)
 - ↔ esistono *meccanismi di termoregolazione*
- Altri animali (pesci, rettili..) sono **POICHILOTERMI**
 - ↔ $T^\circ \text{ corporea} = T^\circ \text{ ambientale}$



Variazioni fisiologiche nell'uomo

- **Diurne**
 - 36.5 -37.0°C la mattina
 - + 0.5 /0.7 °C la sera (Ore 6.00-18.00)
- **Condizioni di aumentato metabolismo**
 - es: esercizio fisico prolungato, digestione..
- **Ciclo mestruale** nella donna in età fertile
 - ovulazione e fase luteinica : + 0.5-0.6°C
- **Tipo di misurazione**
 - T° ascellare: - 0.5°C circa rispetto alla T° bucale o rettale



I meccanismi di termoregolazione

3 LIVELLI DI INTEGRAZIONE

- 1) **I SENSORI DI TEMPERATURA**, centrali e periferici
- 2) Un centro neuronale di elaborazione dei dati provenienti dai sensori di $T^{\circ} = L'$
IPOTALAMO
- 3) una serie di **MECCANISMI EFFETTORI** centrali e periferici per ristabilire la normale T° corporea



1) I SENSORI DI TEMPERATURA

- *Periferici*

Recettori cutanei → terminazioni nervose sensibili al caldo e al freddo e quindi alla ***T° esterna***

- *Centrali*

Recettori ipotalamici, sensibili alla temperatura del sangue afferente e quindi alla ***T° interna*** (i cosiddetti neuroni W per *warm*)



2) L'IPOTALAMO

- Situato nel sistema nervoso centrale
- Responsabile del “**set-point**” di T° corporea
- Di particolare importanza i *nuclei ipotalamici preottici termoregolatori*
- **Neuroni afferenti:** ricevono il segnale
- **Neuroni efferenti:** comandano la risposta dell'organismo
 - Termodispersione (→ centri vasomotori)
 - Termoproduzione (→ ipofisi anteriore/tiroide)



3) I MECCANISMI EFFETTORI (1)

Diminuire la T°: la TERMOLISI

- L'**evaporazione** ++
 - Attraverso la cute = sudorazione
 - Attraverso la respirazione = perpiratio
- La **vasodilatazione** +
 - Vasodilatazione periferica
- La conduzione del calore



3) I MECCANISMI EFFETTORI (2)

Aumentare la T° : la TERMOGENESI

- **L'attività muscolare ++**
 - circa 40 % della produzione di calore a riposo
 - aumenta con l'esercizio fisico e i brividi
- **Il metabolismo basale +**
 - circa 30 % della produzione di calore a riposo
- **L'azione dinamica specifica degli alimenti (ADS)**
 - Energia obbligatoriamente persa sotto forma di calore
- **La vasocostrizione +**
 - Periferica, mantiene la T° degli organi interni (= termoconservazione)



Meccanismi cellulari della termogenesi

- La produzione di calore è il risultato della trasformazione dell'energia chimica delle varie cellule dell'organismo
- Proviene essenzialmente dal metabolismo di carboidrati e lipidi per ossidoriduzione
- **ATP** = riserva energetica che viene liberata a richiesta dalle ATPasi
- Alcuni ormoni stimolano la produzione di calore: ormoni tiroidei, adrenalina, glicocorticoidi



Ormoni tiroidei e T° corporea

- Ipotalamo: TRH → ipofisi anteriore: TSH → tiroide: produzione di T_4/T_3
- **T_3 = ormone attivo**
- Agisce sulle cellule bersaglio tramite recettori nucleari, favoriscono l'ingresso di ioni Ca^{++} , Na^+ e K^+ e quindi l'attivazione delle ATPasi
- Aumenta il metabolismo basale, la lipolisi e, nel grasso bruno, la produzione di termogenine
- Ruolo nella ***termogenesi a lungo termine***



Sistema nervoso autonomo, catecolamine e regolazione della T° corporea

- **Il sistema nervoso autonomo (SNA)**
 - 2 componenti: simpatica e parasimpatica
 - Riceve segnali da specifici recettori cutanei
 - Freddo → vasocostrizione
 - Caldo → sudorazione
- **Le catecolamine**
 - Mediatori locali del SNA simpatico
 - Ormoni secreti dalla midollare surrenalica (essenzialmente l'adrenalina)
 - ➔ effetti sistemici
 - ➔ ruolo nella neotermogenesi, in particolare di origine muscolare



PIROGENI

- **Definizione:** molecole capaci di aumentare la T° corporea
- **Il loro effetto è indiretto**
 - Mediato in particolare da citochine pirogeniche
- **Pirogeni esogeni**
 - Di origine batterica: liposaccaride endotossico dei batteri Gram neg, tossine degli Stafilococchi aurei
 - Altri: sostanze liberate in caso d'infezione virale...
- **Pirogeni endogeni**
 - Di origine cellulare: liberati durante il processo di necrosi cellulare (elementi della cromatina, ATP, ADP, frammenti di membrana plasmatica)



Le CITOCHINE PIROGENICHE

Definizione: molecole rilasciate nel corso della risposta infiammatoria capaci di aumentare la T° corporea agendo a livello ipotalamico

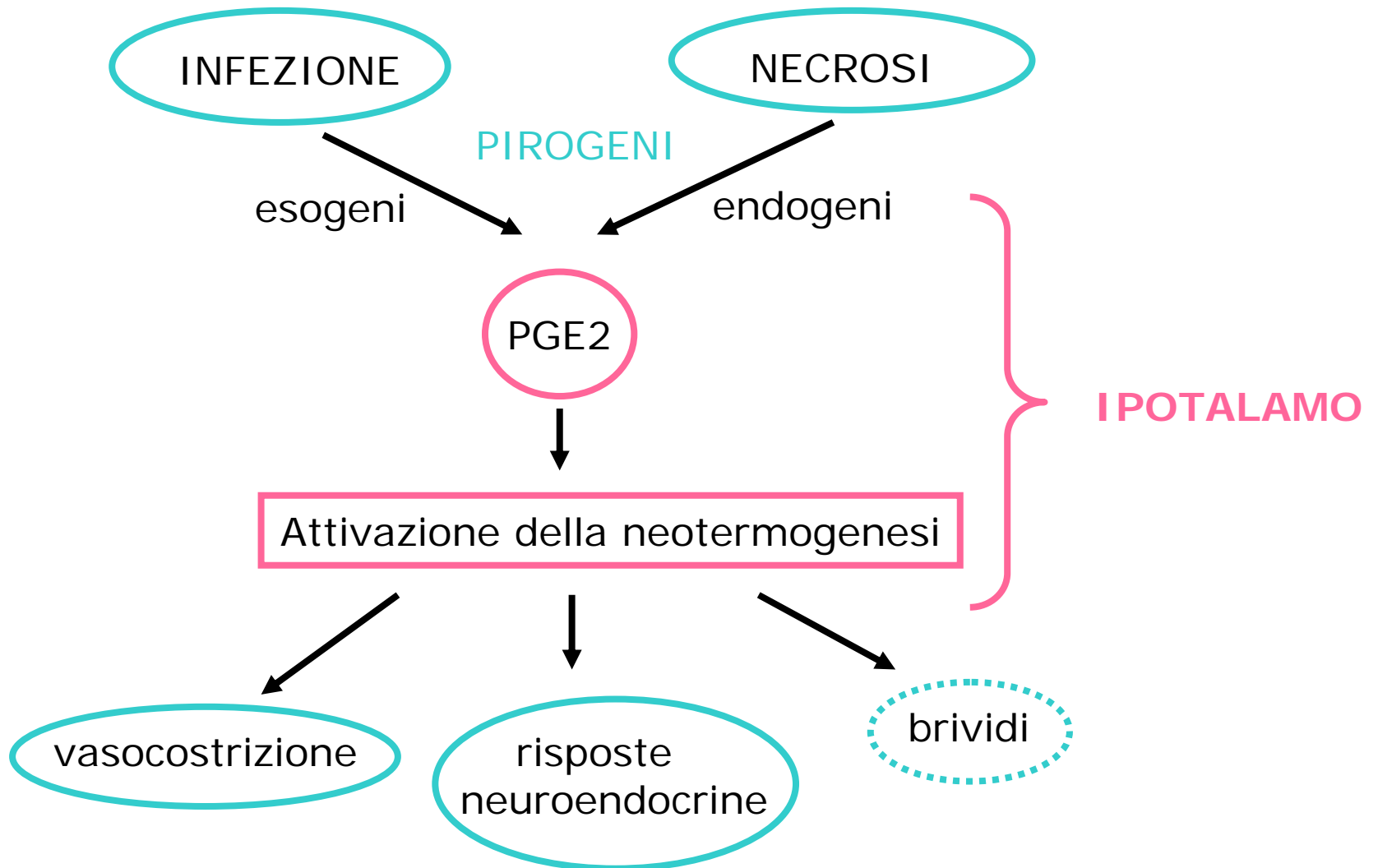
- **Interleuchine:** IL-1, IL-6
- **Interferone:** IFN- γ
- **TNF- α**



Meccanismo d'azione delle PROSTAGLANDINE e CITOCHINE PIROGENICHE

- La prostaglandina **PGE₂** rappresenta la sostanza più attiva nell'indurre sperimentalmente la febbre se iniettata a livello cerebrale (intraventricolare)
- Viene prodotta localmente a livello delle cellule endoteliali ipotalamiche
- Non è chiaro se **le citochine** periferiche attraversano al barriera emato-encefalica, e quindi se agiscono direttamente o sempre attraverso la produzione di PGE₂

PATOGENESI GENERALE DELLA FEBBRE





PATOGENESI GENERALE DELL' IPERTERMIA NON FEBBRILE

- Meccanismo essenziale: alterazione dei meccanismi di termodispersione
- Cause
 - **Colpo di calore a riposo** (eccesso di caldo e umidità)
 - **Fattori aggravanti il colpo di calore:**
 - Esercizio fisico
 - Droghe: anfetamine, LSD, cocaina..
 - Malattie intercorrenti (ipertiroidismo..)



ASPETTI CLINICI DELLA FEBBRE

- **Segni di accompagnamento clinico**
 - Aumento della T° cutanea
 - Tachicardia \pm polipnea
 - Sintomi della malattia causale
 - Se mal tollerata possibilità di complicanze neurologiche in particolare fino a 4-5 anni di convulsioni ipertermiche
- **Segni di accompagnamento biologico**
 - Aspecifici: aumento di VES, proteina c-reattiva, leucocitosi, + anemia
 - Specifici della malattia causale



Significato fisiopatologico della febbre

Il significato patologico della febbre è tuttora controverso

○ **Aspetti positivi**

- Febbre = sintomo = **indice di evolutività** della malattia causale
- Aumenta le **difese** dell'organismo, in particolare la produzione di *heat shock proteins* (HSPs) dette anche *chaperons*, che proteggono proteine cellulari dal danno

○ **Aspetti negativi**

- **L'ipertermia stessa** → problemi di tolleranza (astenia + intensa, compl. neurologiche, disidratazione...)
- I pirogeni stessi possono indurre gravi complicanze generali = la **sindrome maligna**



La SINDROME MALIGNA nelle malattie infettive

- **Cause:** pirogeni esogeni (LPS), pirogeni endogeni (citochine ipertermiche)
- La febbre (anche $\geq 41-42^{\circ}\text{C}$) ma **variabile** risulta essenzialmente da una **neotermogenesi intensa**
- E' caratterizzata da **manifestazioni sistemiche gravi** che mettono in pericolo la prognosi vitale e possono portare a morte in qualche ora o lasciare esiti anche irreversibili



Manifestazioni cliniche dell' IPERTERMIA MALIGNA

- **Generali**
 - Astenia profonda, prostrazione fino al coma, pallore, polipnea, febbre d'intensità variabile
- **Cardiovascolari**
 - **"shock settico"** : ipotensione e tachicardia marcate, estremità fredde e cianotiche
 - Rischio **d'insufficienza d'organo multipla** (renale, epatica, polmonare..)
- **Respiratorie**
 - **"sindrome da distress respiratorio acuto"** (danno alveolare diffuso con edema polmonare lesionale)
- **Alterazioni dell'emostasi**
 - Sindrome da coagulazione intravasale disseminata (**CIVD**) con consumo di piastrine e fattori della coagulazione → sindrome emorragica diffusa
- **Manifestazioni digestive aspecifiche**
 - Frequenti vomito, diarrea, dolori addominali



Principali cause di febbre

○ Le infezioni

- Acute o croniche
- Di vario tipo: batteriche, virali, micotiche, parassitarie..
- Segni di accompagnamento \pm tipici
- L'andamento della febbre può essere caratteristico del tipo di infezione

○ Altre cause

- Alcune malattie auto-immune sistemiche (LED, collagenosi..)
- Neoplasie
- Febbre "centrale" o ipotalamica (malattie neurologiche)
- Febbre iatrogena (interferone)
- Ipertiroidismo
- Sindromi febbrili ereditarie



I vari tipi di febbre

2 parametri essenziali

○ L'intensità

- Febricola (aumento $< 1^{\circ}\text{C}$)
- Febbre media (+ $1-2^{\circ}\text{C}$), alta (+ $2-3^{\circ}\text{C}$), iperpiressia ($> 41^{\circ}\text{C}$)

○ L'andamento

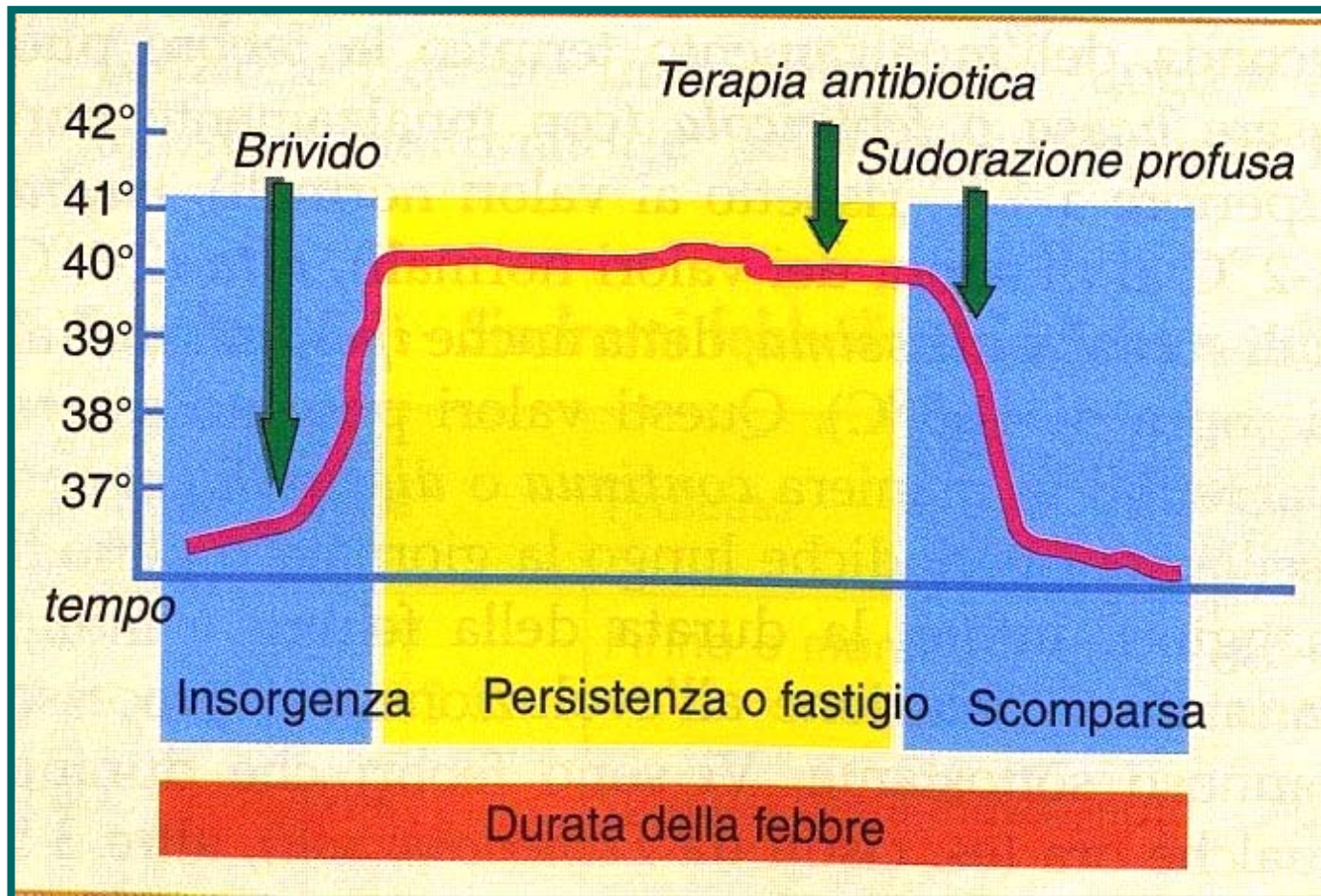
- Inizio: brutale o progressivo
- Andamento **continuo o discontinuo**, con picchi erratici o oscillazioni \pm regolari
- Durata: variabile con la malattia causale e la sua evoluzione
- Fase di defervescenza: lenta (detta "per lisi") o rapida (detta "per crisi").



La febbre tipica della polmonite acuta da Pneumococco

- **Inizio brutale**
 - spesso con dolore toracico, dispnea e brividi
- **Plateau a 40° C**
 - tipicamente per qualche giorno
- **Defervescenza rapida**
 - con sudorazione profusa dopo l'inizio della terapia antibiotica

Polmonite acuta

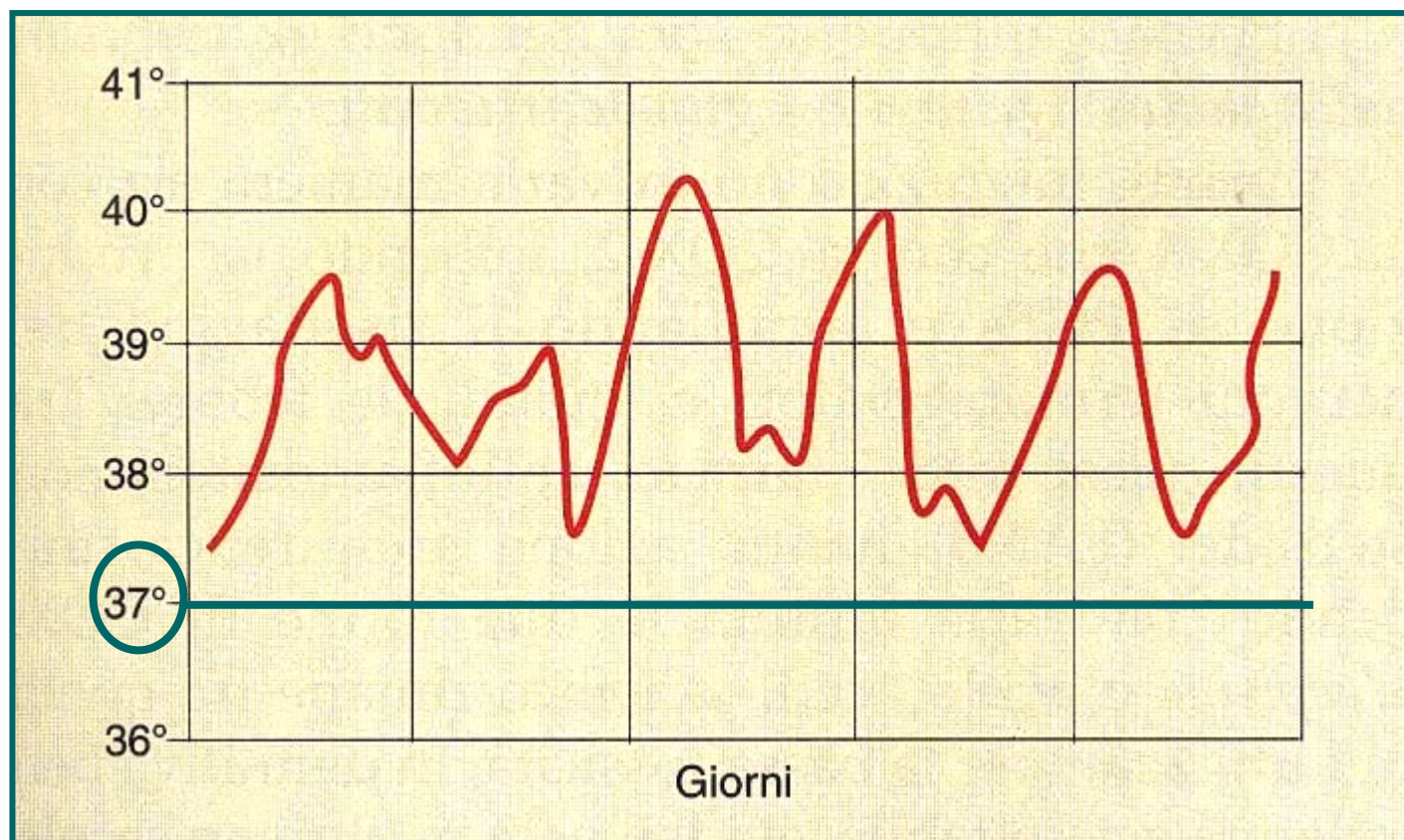




Febbre remittente dell'endocardite batterica subacuta

- Tipicamente dovuta a vegetazioni valvolari infettive dovute allo Streptococco β -emolitico
- Comparsa \pm progressiva
- Febbre di base continua con picchi da +1-3°C erratici
- Remissione solo con terapia antibiotica

Endocardite subacuta





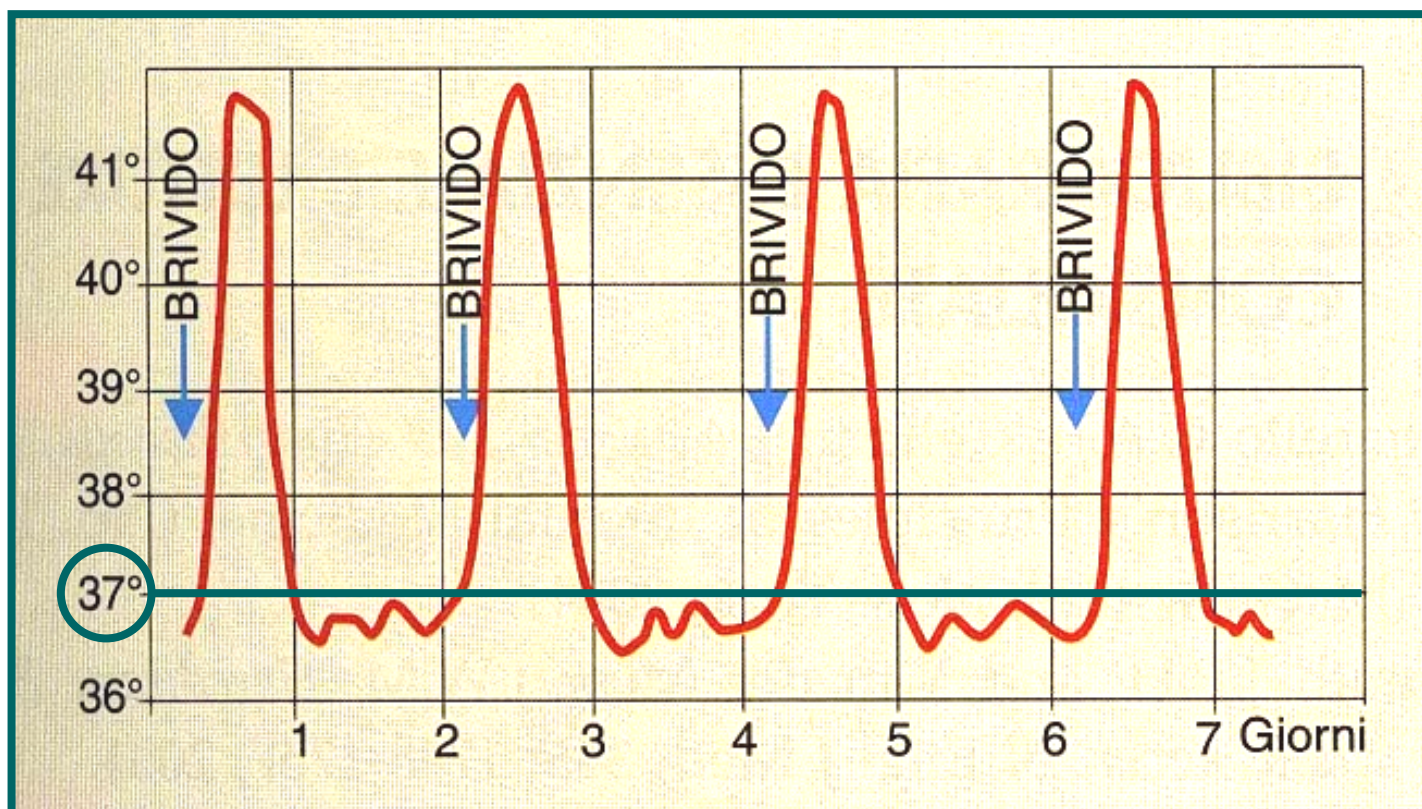
Febbre periodica della malaria

Il carattere periodico della febbre è associato al periodo di proliferazione del protozoo e alla sua ciclica emissione nel sangue

→ 2 tipi di febbre periodica

- **La febbre terzana**
 - Tipica da *Plasmodium vivax*
 - Picchi febbrili (anche $> 41^{\circ}\text{C}$) a giorni alterni, preceduti da brividi intensi e seguiti da abbondante sudorazione
- **La febbre quartana**
 - Tipica da *Plasmodium malariae*
 - Idem sopra ogni 4 gironi

Febbre terzana





La febbre ondulante delle malattie oncologiche

- Anche detta **“febbre tumorale”**
 - linfomi (es: Hodgkin)
 - vari tumori solidi
- **2 meccanismi essenziali**
 - Necrosi tumorale
 - Produzione diretta dal tumore di citochine pirogeniche
- **Andamento molto irregolare**
 - picchi di febbre erratici con periodi di defervescenza altrettanto irregolari