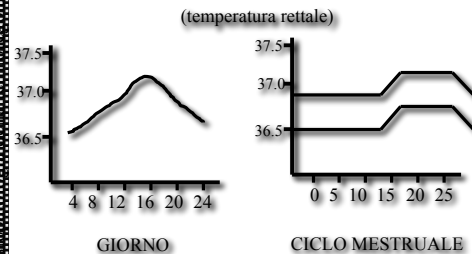


fisiopatologia della termoregolazione

- Temperatura fisiologica
- Metabolismo basale e Termogenesi
- Termodispersione
- Termoregolazione
- Ipertermie
- Ipotermie
- Febbre

Oscillazioni temperatura corporea



Omeostasi della temperatura corporea

35.8 – 37.2

Termodispersione

- irradiazione (30%)
- conduzione
- convezione
- evaporazione (70%)

cute 90%
polmoni 10%

Termogenesi

- reazioni metaboliche esotermiche

ADP → ATP

Metabolismo basale

- Metabolismo basale: 1500 calorie al giorno
(1 c = 1g acqua da 14.5 a 15.5 °C)
- MB varia tra 1000 e 6000 (attività fisica)
- Si valuta tramite il Q.R.:
CO₂ eliminata/ossigeno introdotto = 0,75 - 0,85
- L'ossidazione di sostanze alimentari (glicidi, lipidi e proteine) produce CO₂ in diversa misura ed eliminata con la respirazione

Termogenesi

Produzione di calore:

- ATPasi (attivate anche da Ca⁺)
- Ormoni tiroidei
- Adrenalina
- Ormoni glucocorticoidi (cortisolo)
- brivido, esercizio fisico (contrazione muscolare)
- Neuroipofisi e centri vasomotori (vasocostrizione periferica)

• Ormoni tiroidei: T₃ (recettori a c b legati o meno a membrana)

Flusso verso la cellula di Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺

Lipolisi

---tramite TRE:

Attivazione ATPasi ioniche

Attivazione termogenine I e II del grasso bruno

Attivazione enzimi lipolisi

• Adrenalina

Epatociti: Mobilizzazione glicogeno

Adiposo: mobilizzazione acidi grassi

• Glucocorticoidi

Neoglicogenesi (protidi in glicidi)

Termodispersione

Il calore è una forma di energia non degradabile

- **VIA CUTANEA:** dilatazione dei vasi sanguigni, sudore, perspiratio insensibilis
CONDIZIONATA DALL'UMIDITA' DELL'ARIA
- **VIE RESPIRATORIA, DIGERENTE, URINARIA**

Mammiferi: omeotermi:

ANATOMIA DELLA TERMOREGOLAZIONE

- Sensori periferici e centrali: terminazioni nervose

- Centro neuronale elaborazione dati e set point:
regione preottica dell'ipotalamo:

Neuroni W: arrivano i segnali di T inf'o sup a 37°C

Neuroni w risposta termodispersiva

Neuroni c: risposta termoconservativa

Neuroni i: integrazione

- Effettori centrali e periferici per adattare la temperatura del corpo

Summary of Mammalian Responses to Heat Stress (hyperthermia)

Main Responses	Outcome
Widespread vasodilation in skin; sweating; adjusted behavior; panting.	Heat is dissipated from body; loss of water, salts; every liter of sweat relates to 0 Cal (0 kcal heat loss)
Decreased muscle action	Heat production decreases

Conseguenze della variazioni estreme della temperatura corporea

42.5°C	danno cerebrale irreversibile
41.0°C	convulsioni
Temperatura normale (35.9 – 37.2 °C)	
32.8°C	perdita di conoscenza
30.0°C	poichiloteremia
28.5°C	lenta fibrillazione atriale

FEBBRE: alterazione del centro ipotalamico di termoregolazione

IPERTERMIA: insufficiente esecuzione della termoregolazione

**IPERTERMIA
(ED IPOTERMIE)**

Cause di ipertermia

- eccessiva produzione di calore
 - ipertermia da esercizio fisico
 - colpo di calore
 - Farmaci (cocaina, anfetamine, LSD)
 - ipertermia maligna
 - feocromocitoma
 - tireotossicosi (incremento di ormoni tiroidei)



Cause di ipertermia (segue)

- insufficiente termodispersione
 - colpo di calore
 - abbigliamento occlusivo
 - disidratazione
 - disfunzioni SN autonomo
- disfunzioni ipotalamiche (più spesso ipotermia)
 - accidenti cerebrovascolari
 - traumi
 - tumori
 - encefaliti

Patogenesi dell'ipertermia (colpo di calore)

incremento della temperatura corporea dovuto a inefficace termodispersione

- eccessiva produzione di calore
- insufficiente termodispersione
- disfunzione ipotalamica



Colpo di sole

irraggiamento solare sulla teca cranica



iperemia subaracnoidea

edema cerebrale

microemorragie

- conseguenze
- eccitazione psicomotoria
 - cefalea
 - delirio
 - coma

Ipertermia maligna

- malattia autosomica dominante (rara)
- mutazione del gene del recettore della ryanodina
- ↑ $[Ca^{++}]$ nel mioplasma
- sotto anestesia produce contrazione muscolare e glicogenolisi, quindi ipertermia (fino a 46°C!), acidosi metabolica, rabdomiolisi, spesso morte

FEBBRE

Che cosa è la febbre?

La febbre è una risposta adattativa complessa e coordinata del sistema neurovegetativo, della neurosecrezione e del comportamento ad una attivazione dei meccanismi di difesa o di reazione al danno.

aumento della temperatura corporea da 1 a 4°C

Componenti dello stato febbrile

endocrini e metabolici

- ↑ secrezione di glucocorticoidi ed aldosterone
- ↓ secrezione di GH
- ↓ secrezione di ADH
- ↓ livello di cationi divalenti nel plasma
- secrezione di proteine di fase acuta

autonomi

- spostamento del flusso sanguigno ai distretti profondi
 - ↑ pressione e ritmo cardiaco
 - ↓ sudorazione
- #### comportamentali
- brividi
 - ricerca di calore
 - anorexia
 - sonnolenza
 - malessere

Nelle malattie infettive la febbre è quasi sempre presente
PIROGENI ESOGENI

- Endotossine batteriche (LPS)
- Tossine stafilococciche
- Etc.

Di origine endogena:
Molecole liberate in corso di necrosi cellulare:
-HMGB1, fosfatidil-serina (attivano NF-κB ed i geni delle citochine pirogene)
Febbre direttamente?

- periodo latenza dopo inoculazione
- no febbre in animali leucopenici
- inoculazione sangue: febbre subito

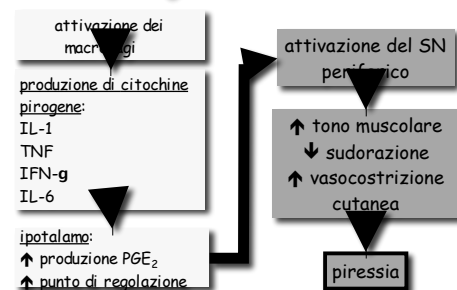
PIROGENI ENDOGENI

- IL1, TNF-α, interferon-γ, IL6
- Prostaglandina E2 (PGE2)

- Liberati in seguito ad infezioni virali e danno cellulare
- Se troppo = shock

- le citochine passano attraverso la barriera ematoencefalica?
- Perché inibitori di COX fanno regredire la febbre

Patogenesi della febbre



Spostamento del set point:

Attivazione del recettore EP3 dei neuroni termoregolatori
Da parte di PGE2 porta ad attivazione di adenilatociclastasi

cAMP è inibitorio sui neuroni

Innalzamento della soglia di sensibilità
proporzionale alla quantità di cAMP

Pirogeni endogeni/esogeni- PGE2-ipotalamo-
Neuroni w-

Neuroipofisi: centri vasomotori (ridistribuzione calore)

Adenoipofisi: TSH- : Tiroide T3/T4 (produzione calore)
T3 (su cellule periferiche)



Febbre: processo morboso fondamentale

malattie accompagnate da febbre:

- m. infettive
- m. con patogenesi immunitaria
- m. infiammatorie
- m. granulomatose
- m. neoplastiche
- traumi

sintomi che accompagnano la febbre:

- brividi
- sudorazione
- convulsioni
- confusione mentale
- irritabilità o delirio
- Herpes labialis

Aspetti clinici della febbre

Effetti della febbre

benefici:

- aumento della risposta infiammatoria acuta
- aumento delle attività fagocitiche e chemiotattiche
- effetti IL-1

nocivi:

- perdita di peso e deperimento muscolare
- aumento del lavoro e del ritmo cardiaco
- perdita di acqua e sali
- cefalea, fotofobia e malessere
- convulsioni

Effetti della febbre

• Alterazioni metaboliche

- Aumento metabolismo basale, riduzione riserve glicogeno, mobilizzazione acidi grassi, chetonuria, acidosi.
- riduzione proteine muscolari, dimagrimento
- Oliguria (perdita liquidi)

• Alterazione sistemi ed apparati

- Tachicardia (10 battiti per °C)
- Polipnea centrale o da acidosi
- Anoressia, nausea e vomito

• Tipi clinici di Febbre

Insorgenza lenta: lisi

Insorgenza improvvisa: crisi

Continua o discontinua

Decorso:

Innalzamento (pallore freddo)

fastigio (durata variabile, PGE2)

defervescenza (sudore, caldo)

Tipi clinici di febbre

Febbricola (1°C)

Media (1-2 °C)

Alta (2-3°C)

Altissima (oltre 41°C, iperpiressia)

Sindromi febbrili ereditarie.

-Febbre MEDITERRANEA FAMILIARE (FMF)

mutazione gene "manostrina" (MEFV, 16p13.3)
risposte infiammatorie patologiche (maturazione granulociti)
Durata attacco febbrile 1-3 giorni
Peritonite, amiloidosi

-TNF-R Associated periodic syndrome (TRAPS)

Mutazione TNF-R (12p13)
Mancata down-regolazione del recettore da proteasi
Si tratta con anticorpi inattivanti anti-TNF-R
Dolori addominali, diarrea
Durata attacco febbrile: maggiore di 7 giorni

-Hypertermia-IgD syndrome (HIDS)

Mutazione gene mevalonato chinasi (MVK, 12q24)
MVK agisce a valle della HMG-CoA reductasi, sintesi del colesterolo
Si associa ad alti livelli plasmatici di IgD
Durata attacco febbrile: 3-7 giorni

Trattamento della febbre

FANS: inibitori di COX-1, COX-2, COX-3 (cerebrali)
Inibiscono di conseguenza la produzione di PGE2
Devono superare la barriera ematoencefalica ed essere attivi
Acetaminofene viene ossidato nel cervello a forma più attiva

Glucocorticoidi

Inibiscono la lipoossigenasi (e dunque produzione di PGE2)
Inibiscono anche l'espressione di geni pro-infiammatori
(citochine pirogène)

Trattamenti speciali: in caso di febbre altissima

Colpo di calore

incremento della temperatura corporea dovuto a
inefficace termodispersione

