41. Fisiopatologia della termoregolazione

I edizione

(vale per tutto il capitolo)

41. Fisiopatologia della termoregolazione....1
41.1. La temperatura corporea....3
41.2. Termoregolazione fisiologica....4
41.2.1. Temperatura corporea normale....4
41.2.2. Meccanismi della termoregolazione....5
41.2.3. Termogenesi....5
41.2.4. Termo-dispersione....7
41.2.5. Quadro riassuntivo della termoregolazione....8
41.3. Patologia della termoregolazione....9
41.3.1. Limiti fisiologici e patologici delle temperatura corporea....9
41.4. Ipertermie non febbrili ed ipotermie....10
41.4.1. Patologie da elevata temperatura ambientale....10
41.4.2. Colpo di sole o insolazione....10
41.4.3. Colpo di calore: fisiopatologia....11
41.4.4. Colpo di calore: fisiopatologia cellulare....12
41.4.5. Ipertermia di origine endocrina: il T3 (triiodotironina)....14
41.4.6. Ipertermia maligna....14
41.5. Azione locale e generale delle basse temperature....15
41.5.1. Congelamento locale....15
41.5.2. Assideramento generale....16

41.6. La febbre....17
41.6.1. Eziopatogenesi della febbre....17
41.6.2. Cronologia della genesi della febbre....18
41.6.3. Il decorso della febbre....19
41.6.4. Tipi di febbre....20
41.6.5. Alterazioni metaboliche nella febbre....24
41.6.6. Interferenze della febbre su organi ed apparati dell'organismo....25
41.7. Principali fonti utilizzate....26

41.1. La temperatura corporea

La fisiologia della regolazione fisiologica della temperatura, chiamata termoregolazione, coinvolge molti dei sistemi e metabolismi corporei

i meccanismi termoregolatori possono essere suddivisi in due categorie funzionali:

- termogenesi
- termo-dispersione

Le alterazioni della temperatura corporea si suddividono in:

- *alterazioni della regolazione*
  - alterazioni parafisiologiche (es.:febbre)
  - patologie della termoregolazione (es.: ipertermie maligne
- *alterazioni della temperatura corporea in presenza di un sistema regolatorio funzionante*
  - ipotermie
  - ipertermie da esercizio fisico intenso prolungato

41.2. Termoregolazione fisiologica

41.2.1. Temperatura corporea normale

La temperatura corporea centrale viene regolata con grande precisione indipendentemente dalle condizioni ambientali

- nell'uomo la temperatura corporea fisiologica centrale in condizioni di normalità è di 37.0°C
- ci sono variazioni di qualche decimo di grado nel corso delle 24 ore con il minimo nelle ore mattutine, ed il massimo verso il termine del pomeriggio
- in soggetti sottoposti ad un consistente sforzo fisico la temperatura può innalzarsi di 2 o 3 gradi e mantenersi a livello superiore alla norma per qualche ora dopo la cessazione dell'attività

Nella donna in età feconda si riscontrano variazioni della temperatura corporea in rapporto al ciclo mestruale:

- è più bassa di circa 0.5 °C nel periodo pre-ovulatorio (fase follicolare del ciclo)
- si innalza sempre di circa 0.5 °C al momento dell'ovulazione (14° giorno del ciclo)
- a tale livello si mantiene per tutta la seconda metà del ciclo (fase luteinica del ciclo) fino alla comparsa del flusso mestruale

41.2.2. Meccanismi della termoregolazione

Il processo di termoregolazione mantiene l'equilibrio omeostatico tra la quantità di calore prodotta dall'organismo (termogenesi) e la quantità di calore da esso perduto (termo-dispersione)

La termoregolazione è sotto il controllo di centri termoregolatori situati nel sistema nervoso centrale

I centri termoregolatori ricevono segnali dai recettori per il calore sia centrali sia situati in periferia

- segnale centrale: temperatura del sangue circolante
- segnale periferico: termorecettori superficiali e profondi, raggiungono il sistema nervoso centrale attraverso i nervi sensitivi

41.2.3. Termogenesi

Nell'organismo il calore è prodotto

- in tutte le cellule dall'attività metabolica
- con la contrazione volontaria dei muscoli volontari: movimento e lavoro muscolare
- con la contrazione involontaria dei muscoli volontari: brivido

Ormoni e termogenesi

La produzione di calore attraverso il metabolismo è un processo involontario regolato da alcuni ormoni

ormoni tiroidei	• favoriscono la sintesi delle ATPasi • favoriscono la penetrazione di ioni (calcio, sodio, potassio) all'interno delle cellule • gli ioni attivano le ATPasi che, catalizzando l'idrolisi dell'ATP, inducono liberazione di energia termica dai legami fosforici
adrenalina	• favorisce negli epatociti il catabolismo del glicogeno • favorisce nelle cellule adipose la mobilizzazione degli acidi grassi • l'ossidazione del glicogeno e degli acidi grassi produce calore
ormoni glucocorticoidi	• favoriscono la trasformazione dei protidi in glucidi (gluconeogenesi, *shunt* degli amminoacidi ramificati) • l'ossidazione dei glucidi produce calore

41.2.4. Termo-dispersione

Il calore prodotto dal metabolismo viene eliminato dall'organismo attraverso

- la via cutanea (regolabile)
- la via respiratoria (non regolabile)
- l'eliminazione di feci ed urine calde (37°C) (non regolabile)
- l'introduzione di alimenti solidi e liquidi freddi (<37°C) (regolabile)

La via cutanea

La via cutanea è la più efficiente perché:

- è la più estesa
- è modulabile: la capacità di dispersione del calore varia con la dilatazione dei vasi superficiali della cute

Dalla superficie cutanea il calore viene eliminato anche per evaporazione del sudore che, in quantità minima, la riveste costantemente (*perspiratio insensibilis*)

Se l'ambiente esterno è

- a temperatura elevata o se la termogenesi è aumentata (es.: in seguito ad uno sforzo muscolare), aumentano sia la sudorazione che la vasodilatazione in modo che l'eccesso di calore possa essere eliminato (questo adattamento si associa a rossore)
- a bassa temperatura si ha la costrizione dei vasi superficiali cutanei, con conseguente minore dispersione del calore per via cutanea (questo adattamento si associa a pallore)

41.2.5. Quadro riassuntivo della termoregolazione

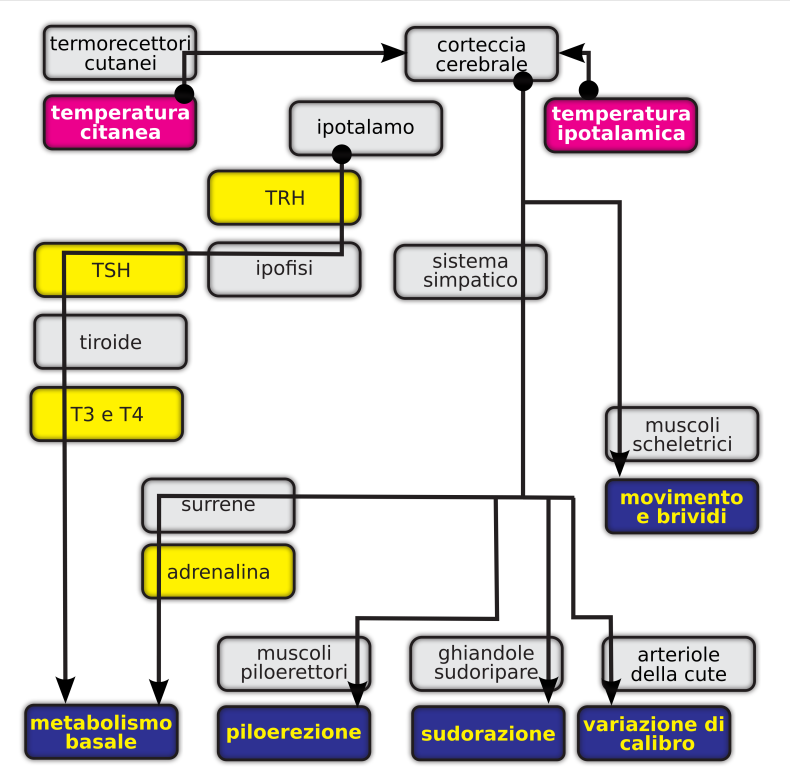


Figura 41.1. Regolazione della temperatura

I centri termoregolatori sono situati nella regione preottica dell'ipotalamo

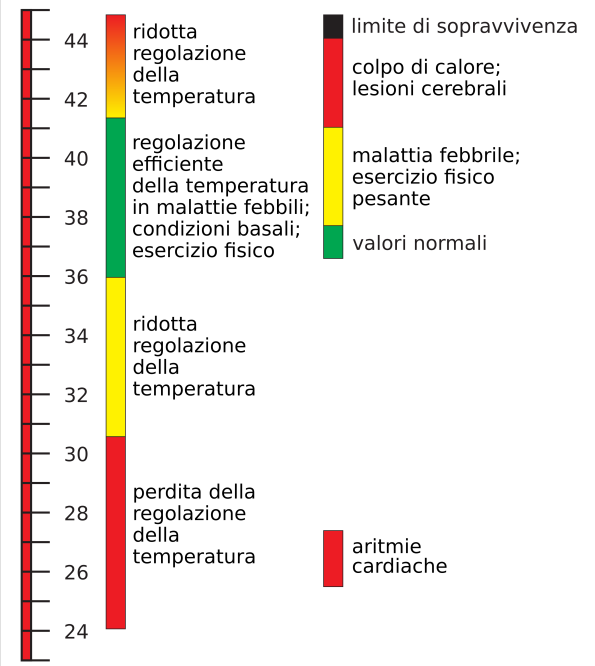
Sono costituiti da neuroni sensibili alle variazioni positive e negative della temperatura corporea, cioè nell'uomo alle variazioni al di sopra ed al di sotto di 37°C

- *Se i neuroni dei centri termoregolatori ricevono segnali termici superiori alla temperatura di riferimento (37°C), essi rispondono modulando la termogenesi (riduzione) e la termo-dispersione (incremento)*
- *Se i neuroni dei centri termoregolatori ricevono segnali termici inferiori a 37°C si avrà una risposta termo-conservativa (incremento dei processi di termogenesi e riduzione di quelli termo-dispersivi)*

41.3. Patologia della termoregolazione

41.3.1. Limiti fisiologici e patologici delle temperatura corporea

Figura 41.2. Limiti fisiologici e patologici delle temperatura corporea
Da Pontieri (1998), modificato



Si hanno quadri clinici di

- ipotermia
- ipertermia non febbrile, in cui si ha un funzionamento inadeguato della termoregolazione o per eccesso di produzione di calore (maratoneta), o per ambiente non adatto alla dispersione del calore prodotto (ambiente caldo umido), o per malfunzionamento del sistema di termoregolazione stesso
- ipertermia febbrile (febbre) in cui si ha una risposta fisiopatologica per innalzamento della temperatura di riferimento (>37°C) in presenza di un sistema termoregolazione funzionante

41.4. Ipertermie non febbrili ed ipotermie

Definizione ipertermia e ipotermia

Per ipertermia ed ipotermia si intendono rispettivamente l'aumento al di sopra di 37°C e la diminuzione al di sotto di 37°C della temperatura corporea

41.4.1. Patologie da elevata temperatura ambientale

La permanenza dell'organismo per un periodo di tempo prolungato ad una temperatura ambientale elevata causa la comparsa di manifestazioni patologiche molto gravi e talora mortali

- colpo di sole o insolazione
- colpo di calore tropicale
- colpo di calore comune

41.4.2. Colpo di sole o insolazione

È causato dall'esposizione ai raggi solari a capo scoperto

Sintomatologia:

- cefalea ed alterazioni psichiche
- non di rado culmina in esito mortale.

All'esame autoptico si riscontrano alterazioni a carico delle meningi, che si presentano iperemiche, e dei ventricoli encefalici che risultano turgidi di *liquor*

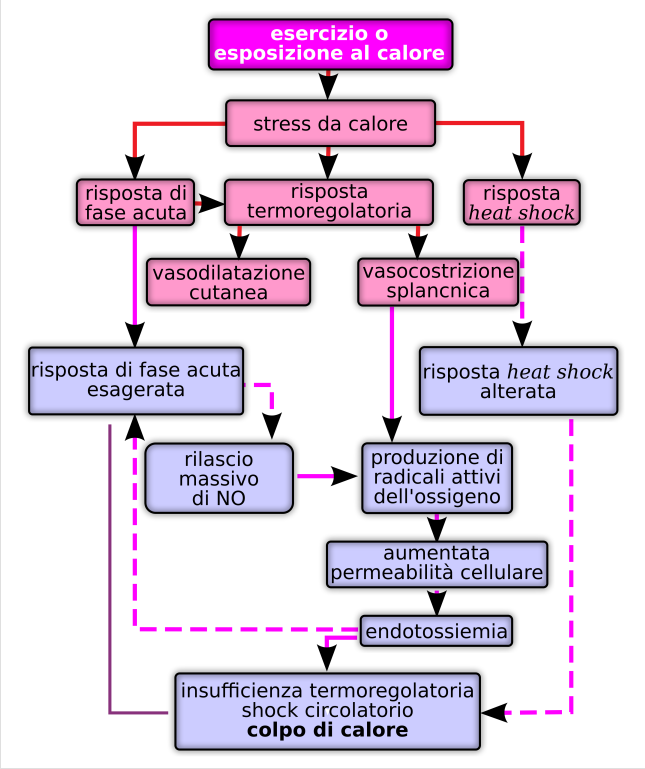


Figura 41.3. Progressione da stress da calore a colpo di calore. Da Bouchama (2002), modificato

41.4.3. Colpo di calore: fisiopatologia

Colpisce i soggetti esposti a temperatura ambientale elevata, (>40°C), associata ad un alto grado di umidità. Il rischio aumenta con gli sforzi muscolari che incrementano la produzione endogena di calore

Sintomatologia:

- innalzamento della temperatura corporea fino a oltre 42°C
- convulsioni
- perdita della coscienza
- coma ed eventuale morte

Patogenesi:

- alterazione dell'equilibrio idrico-salino dovuto alla stimolazione massimale della sudorazione, peraltro inefficace a causa dell'elevata umidità ambientale che non ne consente l'evaporazione
- ipovolemia (riduzione della massa di sangue circolante) donde la caduta della pressione sanguigna ed aumento della viscosità del sangue (*ispissatio sanguinis*)

Il **colpo di calore comune** si verifica in locali chiusi e poco ventilati ad elevata concentrazione di vapore acqueo (lavanderie, locali con caldaie) ed ha generalmente un decorso molto meno grave

41.4.4. Colpo di calore: fisiopatologia cellulare

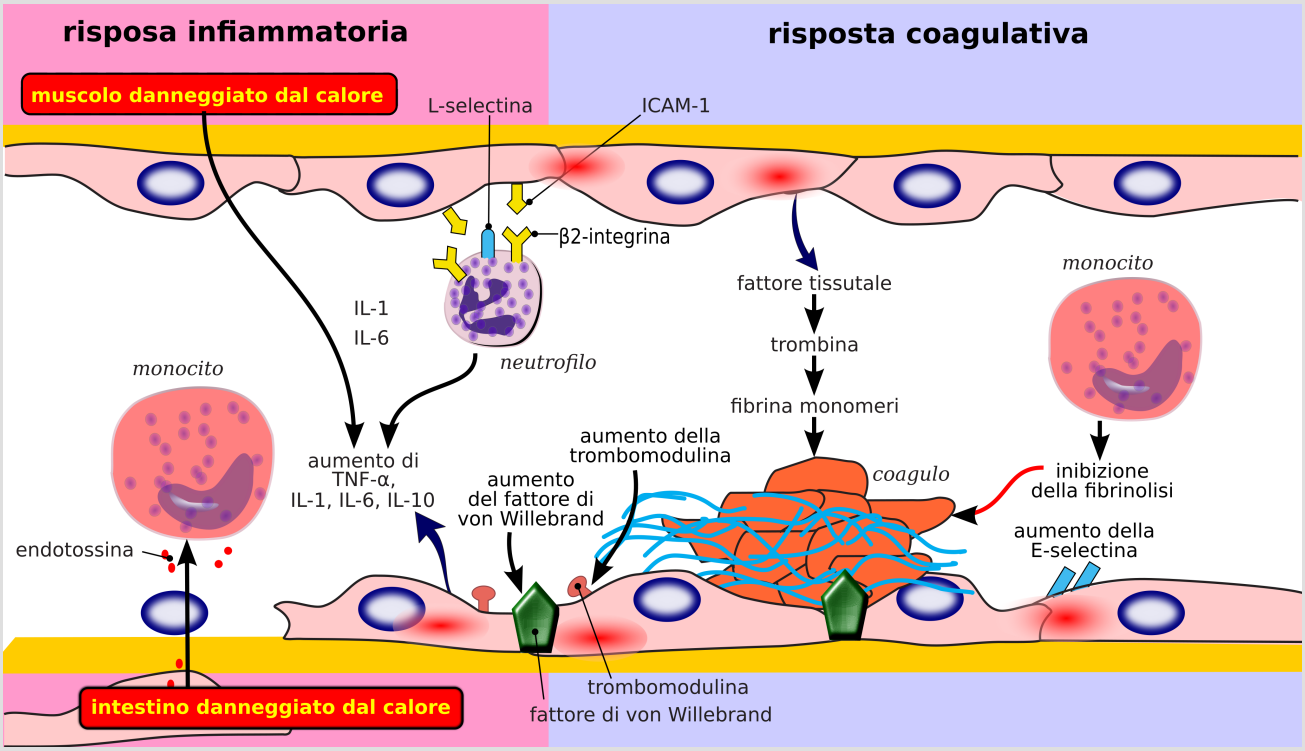


Figura 41.4. Meccanismi fisiopatologici del colpo di calore. Da Bouchama (2002), modificato e ridisegnato

Flogosi e ipertermia nel colpo di calore

L'ipertermia dovuta ad esposizione passiva al calore e/o ad un intenso esercizio può facilitare il passaggio nella circolazione sistemica

- di endotossine dall'intestino
- di interleuchina-1 (IL-1) e/o interleuchina-6 (IL-6) dalle masse muscolari

con eccessiva attivazione leucocitaria ed endoteliale

Le conseguenti risposte infiammatorie e coagulative, insieme agli effetti citotossici diretti del calore provocano danno endoteliale e microtrombosi

Prevenzione del colpo di calore

Si ottiene con l'acclimatamento

- nelle regioni tropicali con il soggiorno del soggetto per circa una settimana senza compiere sforzi muscolari e lavori faticosi

L'acclimatamento è una forma di risposta omeostatica dell'organismo, cioè di adattamento a condizioni ambientali precedentemente assenti

In particolare si ha un adatta mento renale con

- ritenzione di cloruro di sodio che, associandosi a sensazione di sete, fa introdurre una maggiore quantità di acqua con la conseguenza che aumenta nell'organismo la disponibilità di acqua e di sali

41.4.5. Ipertermia di origine endocrina: il T3 (triiodotironina)

L'ipertiroidismo è spesso accompagnato da ipertermia

La patogenesi dell'ipertermia ipertiroidea dipende dall'aumento di triiodotironina (T3), che è l'ormone tiroideo attivo a livello cellulare. Il T3:

- stimola nelle cellule la biosintesi di ATPasi con conseguente idrolisi dell'ATP
- facilita la penetrazione intra-cellulare e la mobilizzazione dai depositi intra-cellulari di quei cationi che attivano le ATPasi.
- favorisce la lipolisi, cioè la mobilizzazione dalle cellule adipose degli acidi grassi la cui ossidazione si svolge con produzione di calore

41.4.6. Ipertermia maligna

È una malattia ereditaria (mutazione di un gene presente nel cromosoma 19), trasmessa per via autosomica dominante

- determina la comparsa di gravi crisi ipertermiche nel corso delle quali la temperatura corporea si innalza di molto, talora fino a 46°C
- le crisi, che vengono scatenate in occasione della somministrazione di anestetici nel corso di interventi chirurgici o, qualche volta, anche in occasione di eventi stressanti
- le crisi culminano molto frequentemente con la morte

Patogenesi delle crisi di ipertermia maligna:

- difetto ultrastrutturale dei canali del calcio del reticolo liscio che in occasione della perturbazione delle membrane indotte dagli anestetici, restano aperti determinando in sede intra-cellulare un incremento della mobilizzazione di questo catione divalente con conseguente incremento della termogenesi per attivazione delle ATPasi calcio-dipendenti

41.5. Azione locale e generale delle basse temperature

41.5.1. Congelamento locale

La gravità varia a seconda dell'intensità del freddo e della durata di esposizione

Interessa prevalentemente le estremità del corpo (mani, piedi, orecchie, naso) perché di solito sono meno riparate

La zona colpita

- impallidisce per vasocostrizione riflessa
- poi si arrossa per la sopravvenuta vaso-paralisi
- consegue stasi sanguigna (iperemia passiva)
- formazione di edema
- infine si colora in rosso bluastro (cianosi) per difetto di ossigenazione dei tessuti (congelamento di 1° grado)

Continuando l'esposizione al freddo

- aumento dell'edema con formazione di bolle (dette anche flittene) tra il derma e l'epidermide (congelamento di 2° grado)
- necrosi tissutale (congelamento di 3° grado)

41.5.2. Assideramento generale

La permanenza di lunga durata in un ambiente a bassa temperatura provoca alterazioni generali chiamate assideramento

- nell'organismo diventano insufficienti sia la termogenesi, sia la termo-dispersione
- la temperatura corporea si abbassa progressivamente (ipotermia) fino alla soppressione di tutte le attività metaboliche e della funzione cardiocircolatoria
- la morte interviene quando la temperatura si abbassa al di sotto dei 25°C

Sintomi:

- forte sensazione di freddo
- stato di apatia
- sonnolenza che porta a completa incapacità reattiva

Terapia dell'assideramento: il riscaldamento dell'individuo deve avvenire molto lentamente, altrimenti si provoca vasodilatazione generalizzata che induce la comparsa di ipotensione e di *shock*

41.6. La febbre

La febbre è una forma di ipertermia che si distingue per il suo meccanismo patogenetico:

- *innalzamento reversibile del valore di soglia a cui viene regolata la temperatura corporea da parte dei neuroni dei centri regolatori*
  - in altri termini, mentre fisiologicamente l'innesco delle risposte termo-conservativa e termo-dispersiva avviene rispettivamente quando la temperatura corporea si abbassa al di sotto o si eleva al di sopra di 37°C, nella febbre esso si attua non più a 37°C ma ad una temperatura più elevata

41.6.1. Eziopatogenesi della febbre

La febbre si può manifestare in numerose condizioni patologiche e rappresenta un sintomo costante nel corso delle malattie infettive

Le sostanze in grado di produrre la febbre (pirogeni che significa generatori di fuoco) sono distinte in:

- pirogeni esogeni che si formano al di fuori dell'organismo
- pirogeni endogeni che si formano all'interno dell'organismo

Oltre alle endotossine (parete dei Gram-negativi), si comportano da pirogeni esogeni anche altri costituenti batterici, e tutta una serie di altri composti

I pirogeni endogeni sono citochine:

- interleuchine 1α, 1β, 2, 6, 8 (IL-1α, IL-1β, ...)
- *tumour necrosis factor* α, β e γ (TNF-α, TNF-β, IFN-γ)
- *macrophage inflammatory protein* (MIP-1)
- diversi peptidi rilasciati dai macrofagi

41.6.2. Cronologia della genesi della febbre

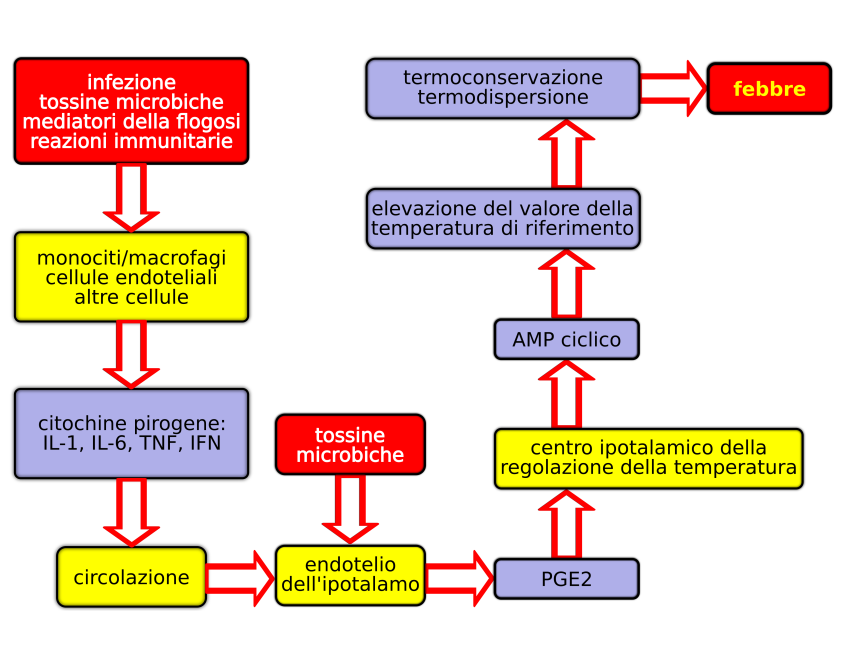


Figura 41.5. Cronologia degli eventi richiesti per l'induzione della febbre. AMP: adenosine-5'-monofosfato; IFN: interferone; IL: interleuchina; PG: prostaglandina, TNF: tumor necrosis factor

Le citochine pirogene passano la barriera emato-encefalica nell'area cribrosa che circonda la regione preottica dell'ipotalamo, dove la barriera ha caratteristiche peculiari

- le citochine pirogene interagiscono con recettori espressi sulla superficie delle cellule endoteliali ed attraversano il polo vascolare di queste
- una volta internalizzate, stimolano le cellule endoteliali a produrre esse stesse citochine pirogene dello stesso tipo che vengono secrete direttamente nell'encefalo attraverso il polo encefalico

La maggior parte delle citochine pirogene non agisce direttamente sui neuroni dei centri termoregolatori ma tramite la mediazione delle prostaglandine della serie E2 (PGE2) di cui favorisce biosintesi e rilascio da parte delle cellule con cui le citochine interagiscono

41.6.3. Il decorso della febbre

- *fase del rialzo termico o fase prodromica*
- *fase del fastigio*
- *fase della defervescenza o caduta della febbre*

La fase del **rialzo termico** corrisponde al momento in cui, per effetto dell'aumentata concentrazione intra-cellulare di cAMP determinata dalle prostaglandine, i neuroni dei centri termoregolatori innalzano la temperatura di riferimento. È caratterizzata da:

- sensazione soggettiva di freddo
- eventuale comparsa del brivido
- pallore cutaneo che consegue alla vasocostrizione che comporta riduzione della termo-dispersione

La fase del **fastigio** è il periodo durante il quale la termoregolazione rimane regolata ad un livello di riferimento superiore a 37°C

- manca la sensazione di freddo
- compare quella di caldo

La **caduta della febbre** può avvenire gradualmente (per lisi) ovvero bruscamente (per crisi). Durante la defervescenza, nei neuroni dei centri termoregolatori si riduce la produzione di PGE2 e conseguentemente si abbassa la soglia di riferimento

- sensazione di caldo
- la sudorazione favorisce la dispersione del calore

41.6.4. Tipi di febbre

La febbre assume andamenti temporali caratteristici a seconda della causa che la induce

Nei pazienti affetti da malattie infettive l'andamento della febbre ha a volte valore diagnostico

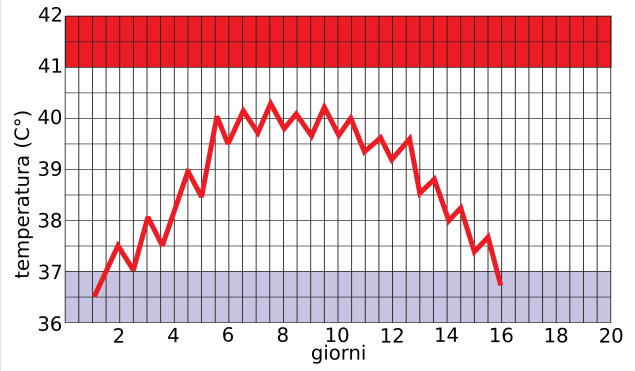
Sulla base delle oscillazioni temporali si distinguono vari tipi di febbre:

- febbre continua
- febbre remittente
- febbre intermittente (terzana, quartana, ricorrente, ondulante)

Febbre continua

Figura 41.6. Febbre continua. tifo addominale causato da Salmonella typhi

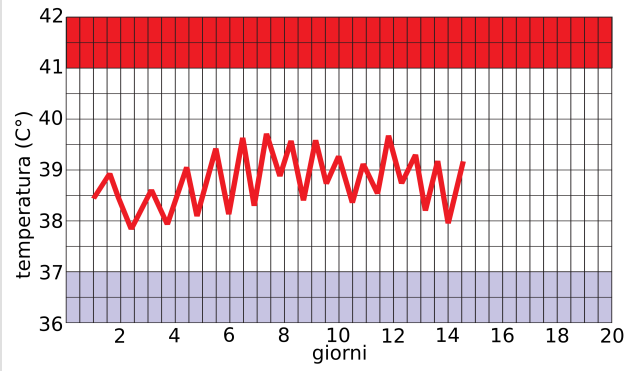
Il rialzo termico si mantiene costante durante il periodo del fastigio con oscillazioni giornaliere sempre inferiori ad un grado senza che mai si raggiunga la defervescenza



Febbre remittente

Figura 41.7. Febbre remittente. Setticemia

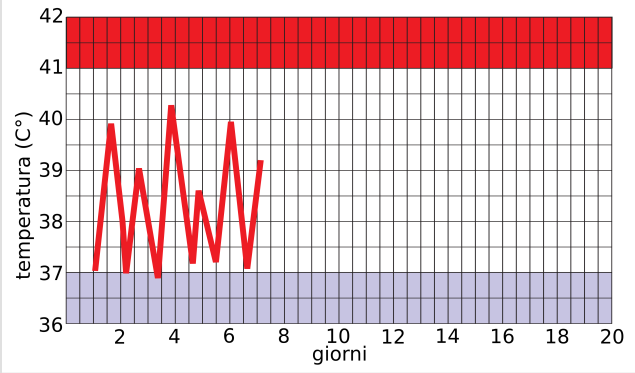
Il rialzo termico presenta durante il periodo del fastigio oscillazioni giornaliere superiori ad un grado centigrado senza che mai si raggiunga la defervescenza



Febbre intermittente

Figura 41.8. Febbre intermittente quotidiana

Periodi di ipertermia si alternano regolarmente o irregolarmente con periodi di apiressia (assenza di febbre)



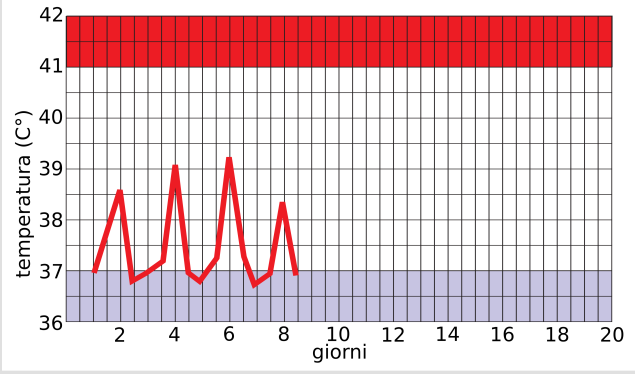
Casi particolari di febbre intermittente: febbre intermittente terzana

Figura 41.9. Febbre intermittente terzana

Nella terzana il rialzo termico si verifica a giorni alterni (febbre il primo giorno, apiressia il secondo, febbre il terzo giorno e così di seguito in assenza di terapia); nella quartana, invece, il rialzo termico si ha dopo due giorni di apiressia

Esistono degli andamenti particolari, a volte diagnostici di febbre intermittente

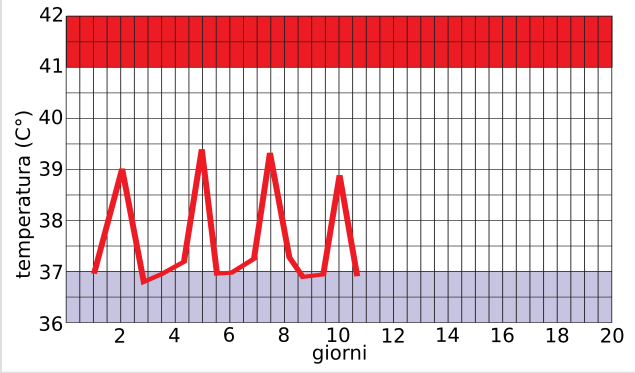
Nella malaria, si parla di febbre terzana e di febbre quartana in quanto i periodi di ipertermia si alternano regolarmente a seconda del ciclo riproduttivo dell'agente eziologico infettante (es.: *Plasmodium*)



Casi particolari di febbre intermittente: febbre intermittente quartana

Figura 41.10. Febbre intermittente quartana

Nella febbre quartana il rialzo termico si verifica dopo due giorni di apiressia, cioè ogni quarto giorno, ovvero ogni 72 ore



Febbre ricorrente e febbre ondulante

Altri tipi di febbre sono:

- la febbre ricorrente (tipica di molte treponematosi)
- la febbre ondulante (tipica della brucellosi)

Periodi di rialzo termico della durata di alcuni giorni si alternano con periodi di defervescenza sempre della durata di alcuni giorni.

La caduta della febbre avviene

- per crisi nel caso della febbre ricorrente
- per lisi nel caso della febbre ondulante

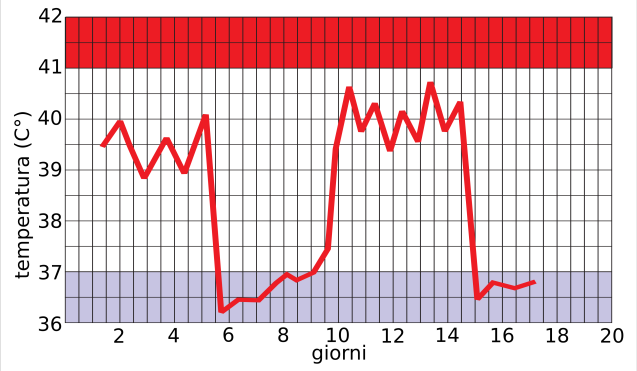


Figura 41.11. Febbre da treponematosi. Da Pontieri (1998) modificato

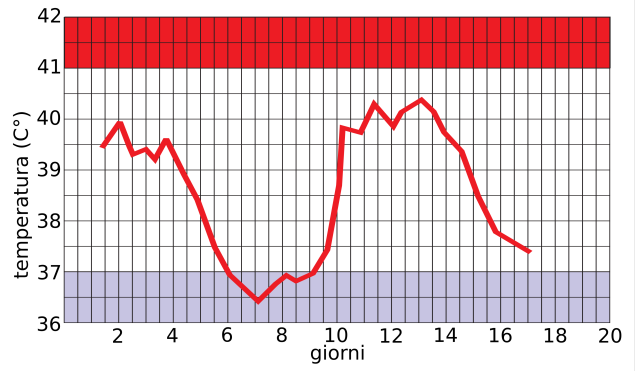


Figura 41.12. Febbre ondulante da brucellosi. Da Pontieri (1998) modificato

41.6.5. Alterazioni metaboliche nella febbre

Nel corso della febbre aumentano nell'organismo tutti i processi ossidativi, con un aumento del metabolismo basale che si innalza di circa il 4% quando la temperatura raggiunge i 39°C

- dapprima vengono bruciati i carboidrati; si consuma il glicogeno
- poi vengono mobilizzati gli acidi grassi dei depositi che vengono ossidati in carenza di zuccheri (con carenza di componenti del ciclo di Krebs) per cui può manifestarsi chetonemia e chetonuria con associata acidosi
- il metabolismo delle proteine subisce un’alterazione in senso catabolico (gluco-neogenesi). Nelle febbri protratte, è causa di perdita di peso per distruzione delle proteine muscolari con bilancio dell'azoto negativo. Nei casi più gravi si può avere comparsa della creatina nell'urina

Per quanto riguarda il ricambio idrico-salino, si ha:

- oliguria (riduzione della quantità giornaliera di urina) causata dalla maggiore evaporazione di acqua con il sudore e con la respirazione
- ritenzione di cloruri
- aumentata eliminazione di potassio e di fosfati

41.6.6. Interferenze della febbre su organi ed apparati dell'organismo

☞ Altri effetti sistemici della febbre:

- apparato cardio-circolatorio. Si ha costantemente tachicardia (generalmente aumento di circa 8 pulsazioni/minuto per ogni grado centigrado di temperatura superiore a 37°C)
- apparato respiratorio. Stimolazione con aumento della frequenza degli atti respiratori (polipnea)
- apparato digerente è coinvolto con fenomeni di anoressia (mancanza di appetito) che possono associarsi a nausea ed a vomito
- sistema nervoso. Quando la temperatura corporea raggiunge livelli molto elevati si possono avere alterazioni del sistema nervoso tra le quali la più comune è il delirio

41.7. Principali fonti utilizzate

Bouchama, A., Knochel, J.P. (2002) Heat stroke. N. Engl. J. Med. 346, 1978-1988

Dinarello, D.A., Porat, R.. (2008) Fever and hyperthermia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 117-121

Pontieri, G.M. (1998) Fisiopatologia generale. Piccin-Nuova Libraria, Padova