

La febbre è certamente la causa principale di richiesta di intervento medico, almeno in pediatria, ed è la più comune occasione di porsi dei quesiti di diagnosi differenziale. Per poterlo fare, non è superfluo conoscere i meccanismi che la producono e comprendere le connessioni tra febbre e alterazioni di laboratorio.

Che cos'è la febbre?

È un rialzo termico dovuto a un diverso "resetting" del termostato ipotalamico. In sostanza, la messa in opera di meccanismi termoregolatori contro il freddo: aumentata produzione di calore, ridotta termolisi. In questo senso la febbre si distingue da altre forme di ipertermia; in particolare, restando alla pediatria, dalla ipertermia del colpo di calore e dalla ipertermia da incubatrice, in cui il calore del corpo aumenta passivamente per eccesso della temperatura nell'ambiente circostante, oppure dalla ipertermia per difetto di termolisi come nella displasia ectodermica (una malattia congenita con difetto della produzione di germi dentari e di ghiandole sudoripare, con difetto di termolisi da evaporazione), o come nella focomelia, con difetto di termolisi da irradiazione e da convezione, o anche dalla ipertermia per eccesso di produzione, come quella da sforzo sportivo.

Cos'è che provoca la febbre?

Un tempo ci si limitava a distinguere un pirogeno esogeno (ad esempio le tossine batteriche) dal pirogeno endogeno, cioè dalle molecole prodotte dall'organismo sotto l'effetto del pirogeno esogeno, che producevano le modificazioni fisiopatologiche responsabili dell'aumento termico.

Il primo tempo consiste nella liberazione di Interleukina-1 (IL-1) e di Tumor Necrosis Factor (TNF) da parte di diversi tipi di cellule, ma specialmente dei macrofagi, per opera di fattori diversi: le tossine batteriche, le tossine virali, molecole immunologicamente attive (p.e. immunocomplessi), altre molecole endogene, frutto di citolisi, come quelle cosiddette dello shock termico.

Sono essenzialmente queste due sostanze, nelle loro varietà (IL-1 a e b, TNF-a e b), a esercitare, contemporaneamente, un effetto secondario sull'encefalo corticale (sonnolenza, incapacità di concentrazione, inappetenza) e sull'ipotalamo: liberazione di prostaglandine PGE e attivazione della risposta neurovegetativa contro il freddo (Figura 1). A questo si associa, in parallelo, un effetto di stimolo sul sistema immunitario, un effetto sul midollo osseo, un effetto sul fegato, e un effetto sull'osso, con l'attivazione di una serie di risposte finalistiche che sono all'origine delle alterazioni di la-

La febbre e il suo laboratorio

FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

boratorio che l'evento febbrile, infettivo, immunologico o tumorale, produce. Le tossine e le altre molecole che attivano il macrofago corrispondono a quello che un tempo era chiamato il "pirogeno esogeno"; IL-1, TNF, ma anche PGE corrispondono a quello che una volta veniva chiamato "pirogeno endogeno".

Dunque la febbre è una risposta autonoma guidata dall'ipotalamo. Quali sono le componenti di questa risposta?

La risposta termica positiva, ovvero la lotta contro il freddo, è costituita da una esaltazione dell'attività metabolica e contrattile muscolare e miocardica (mialgie, brivido, tachicardia), con aumentata produ-

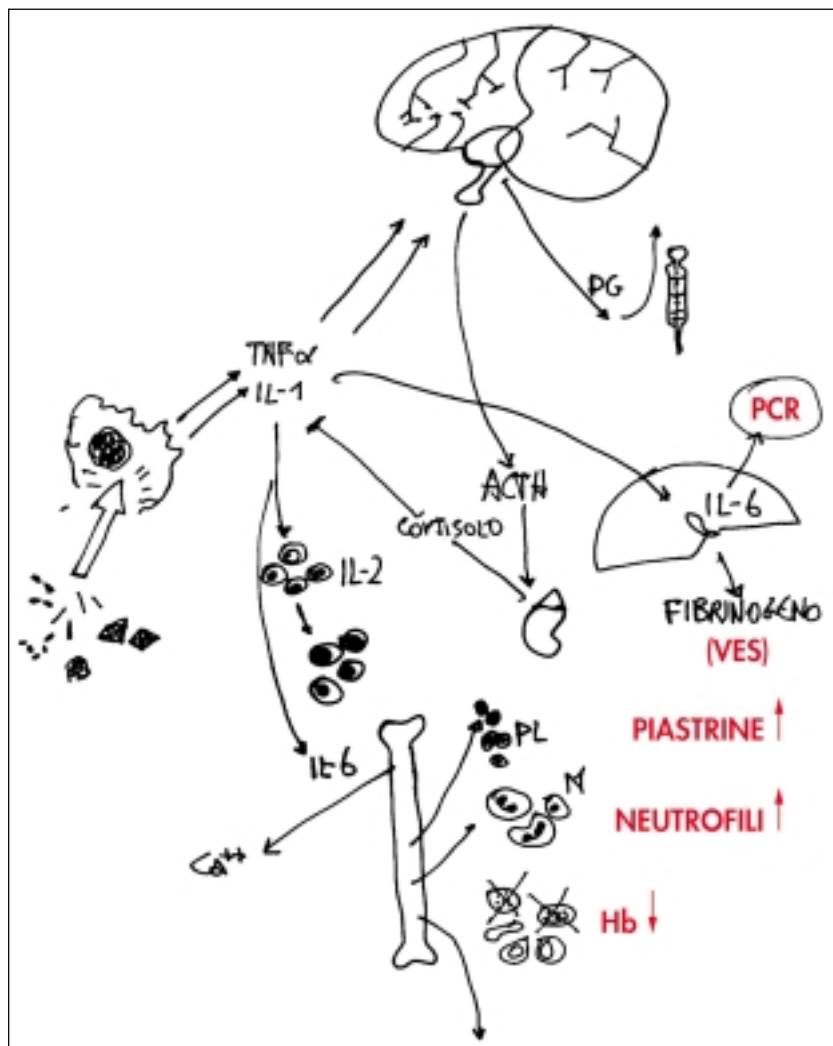


Figura 1. Le molecole della febbre e il significato degli indici di flogosi.

zione di calore, e da ridotta termolisi per vasocostrizione periferica (pallore) e ridotta sudorazione.

Questa risposta può essere considerata finalistica, quindi in linea di principio andrebbe sostenuta?

Sicuramente sì. Le prove sull'uomo e sull'animale di un effetto utile (virucida e battericida) sono da considerare certe. Non c'è dubbio che queste vengano "pagate" anche con un malessere di vario grado, perché anche l'organismo umano, come i batteri e i virus, sta meglio a 37° che non a 40°, e perché la risposta termogenica e quella antitermolitica sono entrambe impegnative.

Ma la febbre non è che una parte della risposta indotta nell'organismo dalla IL-1 e dal TNF. Analizzeremo meglio anche il resto. Per ora c'è un'altra domanda da fare.

La febbre presuppone sempre un'aumentata produzione di IL-1?

No: presuppone soltanto una eccessiva (squilibrata) produzione di PGE2, dovuta a un'alterata regolazione del termostato ipotalamico. Un esempio di una ipertermia (soggettivamente inavvertibile) dovuta a questo meccanismo è la modificazione della curva termica legata all'ovulazione, quella su cui si basa il metodo di Ogino-Knaus per il controllo delle nascite. Ma ci sono certamente altre cause di febbre senza movimento di IL-1: quasi sicuramente la febricola innocente, probabilmente di natura "psicosomatica", è l'espressione di una primitiva deregolazione del termostato ipotalamico; quasi altrettanto sicuramente lo è la febbre-equivalente-emicranico. In questi casi non esiste un concomitante movimento della risposta biologica correlata alla immunità primaria (leucocitosi, CRP) o secondaria (attivazione della risposta immune T_AE_B), ed è questo che distingue le febbri "organiche" da quelle "non organiche".

Che cos'è questa febricola innocente?

Una cosa che tutti conoscono, la febricola "sine causa", o "costituzionale", che interessa principalmente i ragazzi sui 10-11 anni (un po' prima le femmine, un po' dopo i maschi, specie nei mesi invernali), che può accompagnarsi a fobia scolare, e che è caratterizzata appunto dal nessun movimento dei segni di laboratorio della flogosi. Riportiamo integralmente l'abstract (nel riquadro) tratto dalle pagine elettroniche (*Medico e Bambino* 7, 38, 1998).

Nella febbre con una eziologia esogena individuabile, cos'è che accade nell'organismo, oltre al rialzo termico, e quale ne è il significato finalistico?

Ricerca in pediatria ambulatoriale

LA FEBBRICOLA INNOCENTE. UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

Mauro Pocecco, Patricia Böhm, Alfredo Mendoza e Franco Panizon
Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

Scopo del lavoro

Descrivere le caratteristiche cliniche, di laboratorio ed epidemiologiche di una larga casistica di febricola protratta sine materia; individuare delle corrette linee-guida per la gestione di questo tipo di patologia; proporre un inquadramento eziopatogenetico.

Materiali e metodi

Nelle annate 1990-1994 sono stati ricoverati (28 casi), ovvero studiati in Day-Hospital (46 casi) oppure visti in ambulatorio (99 casi), un totale di 172 bambini per febricola (>37,5 <38,5) perdurante da più di 3 settimane, con obiettività negativa.

Risultati

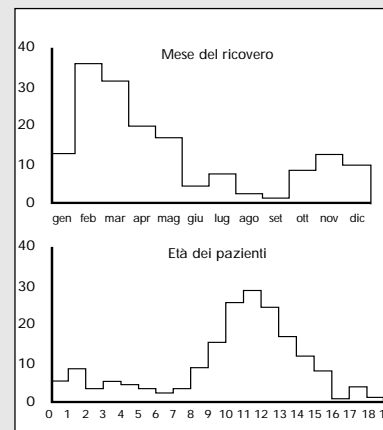
I risultati complessivi possono essere così riassunti:

- il 45% dei casi ricoverati, il 9% dei casi visti in Day-Hospital e il 6% dei casi d'ambulatorio avevano perso più di un mese di scuola;
- il 79% dei casi ricoverati, il 76% dei casi di Day-Hospital e il 39% dei casi di ambulatorio erano sintomatici (astenia, cefalea, artralgie, nausea, vomito, inappetenza, dolori addominali);
- il 75% dei ricoverati, il 56% dei casi studiati in Day-Hospital e il 33% dei bambini ambulatoriali hanno avuto un esordio post-infettivo;
- il rapporto M/F è vicino a 1;
- 2/3 dei casi sono stati ricoverati nei primi 3 mesi dell'anno e 3/4 tra gennaio e aprile: l'esordio della febricola innocente coincide col periodo delle infezioni respiratorie e/o con la ripresa della scuola dopo le feste di Natale.

La febricola nella metà dei casi esordisce come post-infettiva e nei 2/3 dei casi è accompagnata da sintomi "costituzionali" (cefalea, mialgia, astenia, DAR, vomito).

La febricola è effettivamente "innocente" (guarisce sempre), ma è una grande causa di consumismo medico (per 172 bambini circa 2000 esami, 50 ricoveri, 100 Day-Hospital, 400 visite) e di assenza da scuola (circa 4000 giornate perdute). Di tutti gli esami fatti, solo 13 (Mantoux, ac anti-EBV) sono stati contributivi positivamente. La VES è invece contributiva (sempre) in senso negativo, per esclusione di malattia.

Un'anamnesi attenta, un approccio laboratoristico elementare (VES, PCR, Mantoux, emocromo, Monotest), un colloquio tranquillizzante e una diagnosi liberatoria sono sufficienti nella totalità dei casi.



È una risposta lunga. Oltre alla febbre, finalizzata alla batteriolisi e alla risposta encefalica, sostanzialmente passiva o regressiva (sonnolenza, difetto dell'attenzione), finalisticamente orientata al riposo e al risparmio energetico, si verifica, ad opera specialmente di IL-1, una serie di eventi:

- **Attivazione T-linfocitaria specifica:** riconoscimento dell'antigene, elaborazione di una memoria immunologica, attivazione (IL-2 mediata) di una risposta anticorpale B. Questa risposta è ovviamente finalistica;
- **Attivazione midollare aspecifica,** mediata da IL-6 e da IL-9 e poi da un Colony Stimulating Factor, con produzione di neutrofili e di piastrine. Anche questa è finalistica; questo è ovvio per i neutrofili, un po' meno per le piastrine, che comunque sono coinvolte nei processi vasomotori e negli eventuali processi di trombosi locale;

□ **Blocco della eritropoiesi,** accompagnato a ridotta disponibilità di ferro (iposideremia, iperferritinemia). Anche questo effetto è finalizzato: infatti i germi e i parassiti (specie, ma non soltanto, quello malarico), per la loro crescita hanno bisogno di una larga disponibilità di ferro, e le situazioni di carenza marziale sono un fattore di difesa contro le infezioni. Questo produce l'anemia iposideremica delle malattie infiammatorie croniche;

□ **Inibizione dell'attività osteoblastica,** con conseguente aumentata disponibilità di Ca⁺⁺ per i processi metabolici innescati dalla malattia. Su questi sappiamo poco; sappiamo però che per la stessa condizione morbosa la prognosi è peggiore per i pazienti in cui si verifica una ipocalciopenia. Da questa mobilitazione del calcio deriva l'osteopenia delle malattie infiamma-

torie croniche, e specialmente dell'artrite reumatoide, che colpisce proprio i capi articolari;

□ *Un doppio effetto sull'epatocita*, mediato da IL-6 (Hepatocyte Stimulating Factor) con produzione di proteina C-reattiva, una molecola che reagisce con l'antigene C della capsula dello streptococco, con effetto (ancora una volta finalistico) battericida, e con produzione di fibrinogeno, che è uno dei fattori coinvolto in un altro evento specifico, che è l'aumento della VES.

Dunque esiste una stretta relazione tra i fenomeni biologici che accompagnano la febbre "organica" e la risposta di laboratorio di reattività della fase acuta?

Certo, e altrettanto certamente, l'entità di questa risposta è in funzione della entità della flogosi: in altre parole della quantità di IL-1 liberata.

Ma c'è qualcosa di qualitativamente specifico in questa risposta? Ad esempio, è vero che l'infezione batterica la determina e l'infezione virale no?

No. Le differenze sono differenze quantitative. Se l'infezione batterica dà una flogosi molto localizzata e/o poco corpuscolata (l'impetigine, l'otite media, lo stesso ascesso cerebrale), o se, addirittura, la flogosi non c'è, come nel colera o nella diarrea tossinica da *E. coli*, la risposta di laboratorio è debole o non rilevabile. Se l'infezione virale è molto flogistica (tonsillite da infezione da adenovirus, o da mononucleosi infettiva), anche la risposta di laboratorio, in termini di VES e di CRP, è importante. Se nel lupus eritematoso sistemico (LES) il laboratorio della fase acuta è silente o quasi, questo dipende dal carattere "non flogistico" del LES; mentre malattie ad alta produzione di IL-1 e di TNF come l'artrite reumatoide sistemica o la malattia di Crohn (molto più della colite ulcerativa) sono caratterizzate da una iper-risposta in termini di VES, CRP, neutrofili, piastrine, calcio. Così anche l'entità della risposta aspecifica del laboratorio di fronte al tumore è collegata essenzialmente alla sua dimensione e alla necrosi cellulare piuttosto che alla sua presenza.

A proposito, perché si continua a richiedere, assieme, VES e CRP, dato che esprimono la stessa cosa?

Non esprimono la stessa cosa, ma sono due risposte distinte allo stesso stimolo flogogeno. I due tipi di risposta hanno anche qualità molto diverse: la CRP è molto specifica (dipende solo da una flogosi in atto) e ha pochissima inerzia (aumenta poche ore dopo l'inizio dell'evento flogistico, cessa

appena cessa la flogosi). La VES, al contrario, è molto sensibile (aumenta nell'artrite reumatoide monoarticolare, dove la CRP non è quasi mai significativamente aumentata e dove invece la VES è quasi sempre significativamente, anche se non clamorosamente, mossa).

E perché Medico e Bambino si ostina a chiamarla CRP e non PCR come una volta?

Beh, neanche *Medico e Bambino* è così coerente, e ogni tanto ci scappa di chiamarlo "come una volta" e come in pratica continuano a fare tutti, e spesso anche noi. Il motivo di scegliere una sigla straniera (C Reactive Protein) è legato al fatto che PCR, ormai, vuol dire Polymerase Chain Reaction, che è quella reazione che viene fatta, specie in infettivologia, per moltiplicare il DNA batterico o virale e avere a disposizione abbondante materiale per il riconoscimento molecolare dell'agente infettivo responsabile di un certo fenomeno.

E com'è che nelle infezioni virali si tende ad avere linfocitosi e in quelle batteriche neutrofilia?

Intanto, anche questo assioma non è del tutto vero; ad esempio, nella infezione da adenovirus (quella stessa che dà un grande aumento della VES e della CRP) c'è una neutrofilia molto importante. Poi c'è la faccenda che le infezioni batteriche sono, in genere, assai più flogogene di quelle virali. Poi c'è un problema di rapporto quantitativo tra risposta specifica immunologica e risposta aspecifica: ad esempio nella mononucleosi infettiva c'è una risposta specifica del tutto peculiare, che provoca una linfocitosi obbligatoria e qualitativamente sui generis. Poi ancora, la risposta può venire distorta da alcuni effetti specifici: ad esempio la neutropenia indotta dalla colonizzazione midollare dell'infezione da Parvovirus (e probabilmente anche da altre infezioni virali), o la linfopenia indotta dalla citotossicità di HIV o dalla risposta cortisolemica, anch'essa coinvolta nello stress infettivo.

Una volta iniziata la risposta biologica che accompagna la febbre, chi la ferma?

La risposta sarà sintetica. Intanto, è ovvio che, come cessa la produzione di "pirogeno esogeno", tutto il meccanismo della risposta si fermerà: le molecole-messaggero hanno sempre una vita molto breve. Ma poi, come in tutti i fenomeni biologici, anche la risposta febbrile-flogistica si accompagna a una contro-risposta che la attenua: nelle molecole della controrregolazione è il cortisolo, appena nominato; poi sono le molecole anti-recettoriali, che compe-

tono con IL-1 e con le altre citochine per gli stessi recettori.

Venendo alla pratica, che cosa si deve fare per il bambino febbrile?

Intanto, non considerare obbligatorio "combattere la febbre per la febbre". Abbiamo visto che la febbre è un fenomeno buono, anche se "fa star male". Non è difficile farlo capire alla mamma; e, nello stesso tempo, è ragionevole fornirle il modo (l'antifebbrile, con le giuste indicazioni per evitare ogni iperdosaggio) per togliere quello "star male" che non è più necessario dal momento che abbiamo "altri modi" per curare le cause, che sono al tempo stesso quelle più curabili e quelle più pericolose (le infezioni batteriche) della febbre. Poi, valutare se ci possa essere il ragionevole sospetto (forse una volta su 10) che una di queste cause sia in gioco. Ce lo dice la clinica, 8 volte su 10 (otite, sinusite, broncopneumite); o altrimenti l'esame delle urine (stix, nel bambino piccolo asintomatico o nella bambina più grande, in genere oligosintomatica), o (se c'è la tonsillite) il test rapido per lo streptococco. Se il bambino è molto piccolo, o nei rari casi di serio dubbio (e quei casi, perché non ricoverarli?) il laboratorio più elementare (emocromo, CRP) ci aiuterà molto. Nel bambino sotto i 3 mesi, febbrile senza segni clinici di gravità, la semplice conta dei neutrofili è un indice "forte". Il risparmio (o meglio, l'uso oculato) degli antibiotici non è un atto di "economia sanitaria", ma semplicemente un atto di "professionalità".

E la terapia fisica?

Un errore concettuale. Se è vero che la febbre non fa male, è inutile sforzarsi di farla scendere. Se è vero che la febbre è di per sé una "lotta contro il freddo", e se è vero che la febbre, di per sé (proprio in quanto "lotta contro il freddo"), fa star male, abbassare la febbre aumentando la termolisi mediante spugnature, anche tiepide, è un errore, perché raffreddare uno che lotta contro il freddo vuol dire farlo stare ancora più male (tanto è vero che, spontaneamente, quando abbiamo la febbre, sentiamo freddo e ci tiriamo addosso una coperta).