DISTÈRMIES DIENCEFALOGÈNIQUES

J. M. PUIGDOLLERS

SUMARI

Resum anatomo-fisiològic.
Classificació etiopatogènica i clínica.
Grans hipertèmies neurogèniques.
etiologia
clínica
tractament
Distèrmies i febrícules
etiologia
clínica i semiologia
tractament

REGULACIÓ DIENCEFÀLICA DE LA TEMPERATURA. — Els treballs de CLAUDE BERNARD (1852), de BROWN SEQUARD (1868) i d'altres culminaren en la idea d'Isaac OTT (1887) sobre l'existència d'un centre diencefàlic regulador de la temperatura.

Ulteriorment KAHN (1904), RANSON, MAGOUN (1938), HARDY, BULLARD, ALPERS, etc., anaren precisant la topografia anatòmica, aspectes bioquímics i regulacions fisiològiques de la termogènesi i de la termòlisi.

Les dades experimentals en animals han tingut llur traducció en la patologia i en la fisiologia humanes, amb la qual cosa actualment podem referir un esquema vàlid sobre els mecanismes reguladors de la temperatura corporal.

Anatòmicament, hi ha uns *nuclis hipotalàmics posteriors* («antidrop») que activen la termogènesi i provoquen hipertèmia quan són estimulats. Aleshores apareixen dilatació pupil·lar, esgarrifances, vasoconstricció cutània, hipertensió, mobilització de les reserves hidrocarbonades, augment del metabolisme basal, alteracions del ritme cardíac i, en una segona fase (quan l'animal experimental es desperta de l'anestèsia), piloerecció.

Aquesta resposta és tota de matís adrenèrgic.

Si destruïm aquesta part posterior, l'animal esdevé insensible al fred (poiquiloterm) i a poc a poc adquireix la temperatura de l'ambient.

Els *nuclis hipotalàmics anteriors* («antirise»), en ésser estimulats, provoquen pèrdua de calor i hipotèrmia. En efecte, si col·loquem elèctrodes, sota anestèsia, en aquesta zona, o bé escalfem les àrees pre- i supraòptiques, apareixen una sèrie de mecanismes destinats a la pèrdua de calor: vasodilatació perifèrica, sudoració, polipnea, etc., tots d'índole colinèrgica.

La destrucció d'aquests nuclis fa que l'animal esdevingui insensible a la hipertèmia.

Hi ha connexions entre ambdues zones, a través d'àrees hipotalàmiques laterals, que motiven respostes intrincades en procedir a la microcirurgia experimental.

La *informació perifèrica* arriba en aquest termòstat hipotalàmic a partir dels receptors cutanis (Ruffini, calor i Kreuse, fred) que, a través del feix espinotalàmic, contacten amb el tàlem i arriben al centre. Aquests receptors cutanis també informen el còrtex-consciència i provoquen la necessitat de més abrigament, i poden estructurar-se en reflexos medullars amb resposta cutània constrictora i amb piloerecció ràpida.

La sang escalfada, en discórrer per l'hipotàlem, profusament irrigat, també subministra informació al termòstat diencefàlic.

Els treballs d'EISEMAN (1972) amb microelèctrodes han demostrat l'existència d'un 10-20 % de cèl·lules crio- o termosensibles. Les restants són insensibles.

Les *neurones termosensibles i criosensibles* incrementen la freqüència de llurs descàrregues, el potencial augmenta (segon Von EULER 0,1 grau augmenta 1 milivolt) i envia la resposta adequada a través de diversos mecanismes: sistema adrenèrgic i colinèrgic amb la seva vasomobilitat, activació de les motoneurones gamma amb llur hipertonia muscular, esgarrifances, etc.

Sembla que també a través del termòstat hipotalàmic són estimulats els «releasing factors» de tirotropina (especialment de forma mantinguda en els habitants de països freds) i en infants i en vells es despertaria l'activitat lipolítica del sistema de la *grassa grisa*.

L'activitat bioelèctrica del centre termoregulador —a l'igual que altres estructures nervioses— sembla que és condicionada i mediatitzada per *mecanismes bioquímics* que actualment hom coneix bé:

Ha estat demostrat per mètodes bioquímics que el diencèfal conté grans quantitats de norepinefrina i 5 hidroxitriptamina.

FELDBERG i MYERS (1963), en injectar serotonina al ventricle lateral del gos, del gat i del simi, augmentaven la temperatura. La injecció de noradrenalina la disminueix. En el conill i el moltó les reaccions són inverses.

També la injecció d'acetilcolina modifica el ritme de descàrrega de les neurones termosensibles.

Gràcies a aquests treballs experimentals ha pogut ésser estructurat un mecanisme bioquímic en la resposta hipertèrmica (HARKNESS, ATKINS, COOPER):

Les endotoxines bacterianes, els processos allèrgics, la necrosi tissular, les cèl·lules neoplàstiques, etc., alliberarien el *pirogen endogen* dels leucòcits i dels macròfags.

Aquest pirogen endogen, a base de glucolípids i de cadenes d'àcids grassos, estimularia les neuroamines de l'hipotàlem (5HT en les criosensibles, i norepinefrina en les termosensibles, de l'hipotàlem anterior), activaria les prostaglandines E i E2 i, finalment, desequilibraria el quocient Sodi/calci, amb la conseqüent alteració del nivell tèrmic.

Segons els treballs de BEESON (1948), WOLSTEN HALNE i BIRCH (1971), COOPER (1965), JACKSON (1967), WIT i WANG (1968), CABKRAC (1968), EISEMAN (1968), etc., el pirogen endogen disminueix la sensibilitat de les termosensibles i augmenta la de les neurones criosensibles.

Amb relació a les prostaglandines, MILTON i WENDLANDT (1971) han comprovat aquestes dades injectant prostaglandina E al tercer ventricle. FELDBERG i col·laboradors (1973) trobaren augment de PGE en la cisterna del gat tractat amb pirògens.

En aquesta mateixa línia es troben les investigacions de FLOWER (1974) i de WIT-WAY en comprovar la inhibició dels enzims de la síntesi prostaglandínica per part de certs antitèrmics.

Sembla cert que alguns hidroxiesteroides 5 beta i 3 alfa, així com l'àcid litocòlic (febre periòdica mediterrània!), poden intervenir en l'estimulació de l'hipotàlem.

Actualment hom suggereix l'existència d'*altres centres termoreguladors* aïllats o subordinats al diencèfal: centres de NAKAYAMA i de HARDY (grups neuronals, criosensibles i pirosensibles, que s'estenen des de l'hipotàlem a trams inferiors del tronc cerebral), nuclis basals, zones corticals indeterminades, nuclis espinals de l'esgarrifança, relacionats aquests últims amb el sistema termogenètic de la grassa grisa.

Aquest *teixit adipós fosc* fou revisat per SCHONBAUM (1970) i per STEINER (1973).

Es tracta d'un teixit gras obscur, molt irrigat, amb abundants mitocòndries indicadores de l'activitat oxidativa i energètica.

És present, en els primers anys de la vida, en els animals hivernants i en els rosegadors exposats al fred crònic.

El centre regulador d'aquesta reserva energètica és situat al centre medul·lospinal de BRUCK-WUNNENBERG.

El mecanisme *neurobioquímic* és el següent: el centre medul·lar cervical, en refredar-se, respon de dues maneres: provocant esgarrifances generals i activant les neurones disseminades dins el teixit gras.

Aquestes neurones intragrasses (també sensibles a la serotonina) provoquen vasoconstricció i alliberen noradrenalina, la qual, a través de l'AMP cíclic, activa la lipasa sensible i d'altres proteïquinases.

La lipasa genera la lipòlisi d'aquest teixit adipós i provoca calor utilitzat en l'elevació general de la temperatura

Remarquem que les hormones tiroïdals faciliten l'acció de la noradrenalina en la lipòlisi i també activen el transport a través de les membranes, que sabem que és termogen (ISMAIL, BEIGI).

En darrer terme, la lipòlisi és calorífica en tant que intervé en l'esterificació dels àcids grassos i en llur degradació, en la hidròlisi dels triglicèrids, en l'activació de l'acetat, en la desacilació de l'Acetil Co A, i en el transport iònic a través de les membranes intervenint-hi l'ATP asa.

FORD, DALTROM i FUXE (1964) amb tècniques d'histoquímica convencional i d'histoquímica fluorescent han demostrat la taxa elevada de 5 hidroxitriptamina, noradrenalina i acetilcolina en aquests teixits.

FEBERG i MYERS (1963), injectant directament als ventricles i als centres hipotalàmics, demostraren que la noradrenalina, excitant les termosensibles, provoca despreniment de calor, i que la serotonina, excitant les criosensibles, retenció de calor.

Aquestes neuroamines, segons FORD, no estimularien directament les cèl·lules, sinó les *vies d'informació* del tronc cerebral.

En resum, podria considerar-se el sistema de termoregulació com un model cibernètic controlador amb mecanismes de retroalimentació negativa (HENSELL, 1973 i HELLON, 1973).

Les accions controlades podrien ésser *autònomes* o de *comportament conscient.*

La *caixa negra* d'aquest sistema seria la zona pre-òptica antehipotalàmica, informada correctament i que respondria a uns llindars concrets.

Les *distèrmies primitives* o les *febrícules distèrmiques* serien un canvi en aquest llindar o «senyal».

Per tant, la febre ja no seria una termoregulació a nivell més alt, com creien ATKINS (1963), MCPHERSON i COOPER (1964).

CLASSIFICACIÓ. — En darrer terme, podríem dir que totes les febres són d'origen diencefàlic per tal com el diencèfal intervé en llur regulació. Però cal que ens referim a aquelles en què la distèrmia és generada únicament i exclusiva al diencèfal.

En aquest sentit podem distingir:

1. Hipertèmies d'origen perifèric exclusiu:

Són aquelles en què hi ha una hiperproducció calorífica sense intervenció del diencèfal: la febre de l'hipertiroïdisme en sentit estricte s'hi podria incloure.

2. Hipertèmies secundàries a un fet perifèric que estimula el diencèfal.

En aquest grup caldria incloure tots els quadres febrils per pirògens perifèrics que estimulen els mecanismes termogenètics del diencèfal. Les febres infeccioses en serien un exemple.

3. Hipertèmies originades en anomalies directes del diencèfal, sigui per labilitat especial o per estat funcional anormal, sigui per lesions primitives d'etiologia variada.

Ens referirem a aquestes últimes, que, des d'un punt de vista no pas etiopatogènic, sinó purament clínic, podem subdividir en dos grans grups:

1. Grans hipertèmies neurogèniques.
2. Febrícules i distèrmies diencefalogèniques.

GRANS HIPERTÈMIES DIENCEFALOGÈNIQUES LESIONALS. — *Concepte:* Incloem en aquest grup aquelles hipertèmies de caràcter important, greus, no explicables per altres complicacions sèptiques i que incideixen en pacients atacats d'encefalopaties orgàniques localitzades al veïnatge del diencèfal. La descripció, la basem en la casuística revisada que hi ha assenyalada al quadre adjunt.

Grans hipertèmies diencefalogèniques

Traumatismes cranioencefàlics	28 casos
Hemorràgies cerebrals	10 »
Tumors cerebrals	7 »
Encefalopaties	1 »
Hipertèmia maligna postanestèsica . . .	5 »
Hipertèmia histèrica	1 »

Etiologia: Corresponen generalment a quadres neurològics definits i greus. Per ordre de freqüència podem referir els següents:

— Traumatismes cranioencefàlics. És una de les causes més freqüents i planteja problemes terapèutics. Es tracta de pacients amb destrucció important del parènquima, hemorràgia, etc., que a les primeres hores del traumatisme, presenten hipertèmies que poden superar els 41 graus.

És un símptoma freqüent en l'estadística d'ISAMAT dins els seus traumàtics cranials.

— Hemorràgies cerebrals. Són incloses aquí les que se situen al tercer ventricle, hemorràgies meníngies, càpsula interna, etc.

En l'estadística d'ictus efectuada per GONZÁLEZ al nostre Servei de Medicina Interna, que comprèn 42 casos vistos durant l'any 1974, 10 casos presentaren síndrome hipertèmica no explicable per complicacions sèptiques pulmonars o urinàries.

— Tumors cerebrals. Si descartem els craniofaringiomes que presenten febre per meningosi química, altres tumors pròxims al diencèfal poden transcórrer amb febre (adenomes, gliomes) i de vegades allunyats també a causa de cons de pressió.

— Hidrocefàlia interna, quadres postencefalítics, paràlisi cerebral (HAGBERG), postcirurgia hipofisària (KORNBLUM i ERICKSON), esclerosi dels ganglis grisos de la base, etc., són causes més poc freqüents.

Patogènia: Els mecanismes piretògens d'aquestes encefalopaties són desconeguts. Però evidentment, coneixent la neurofisiologia de la regulació tèrmica, comprenem que el mecanisme ha de relacionar-se amb els factors bioquímics que hem resumit.

La micròglia destruïda pot alliberar, a través dels seus macròfags i dels leucòcits, pirògens endògens.

Igualment una lisi plaquetària contribueix, amb la difusió de serotonina i de neuroamines, a la hipertèmia.

Finalment, factors mecànics i neucròtics poden irritar de manera directa les neurones termosensibles i variar-ne el ritme de descàrrega.

Quadre clínic: Les observacions de gran distèrmia nerviosa i llur estudi clínic arrenquen d'estudis experimentals i d'actituds neuroquirúrgiques.

DAVIS i SELBY (1935) trobaren hipertèmies duradores de 39 i 40 en lesions de l'àrea hipotalàmica anterior i hipotèrmia en les de l'àrea posterior.

ALPERS provocava hipertèmia lesionant l'hipotàlem anterior, i RANSON i INGRAN, destruint l'hipotàlem posterior.

Són especialment interessants les observacions de FÖRSTER, el qual, manipulant amb tècniques neuroquirúrgiques l'hipotàlem, obtenia la síndrome de pallidesa (vasoconstricció que bloqueja la termòlisi) i hipertèmia.

Aquestes observacions ens permeten de definir una mica el quadre clínic:

Es tracta de grans hipertèmies (sobrepassen els 39-40).

De vegades bruscament és invertit el sentit, i apareix una hipotèrmia notable.

No transcorren amb sudoració i esgarrifances, sinó que el pacient apareix pàllid, amb vasoconstricció perifèrica.

Finalment, una dada orientadora és l'existència d'altres síndromes hipotalàmiques acompanyants: hipersòmnia, poliúria-polidípsia, quadre vegetatiu, etc.

Tractament: L'actitud terapèutica radica, aquí, a substituir els mecanismes de termoregulació que es troben alterats.

1. Embolcalls de llençols mullats, banys freds, bosses de gel i ènemes d'aigua gelada. Remarquem que aquestes tècniques de vegades

no són tan eficaces com caldria per tal com els mecanismes de pèrdua de calor cutània són bloquejats. Són més útils en hipertèmies infeccioses.

2. Aspirina a la dosi de 6 grams per dia. Actua bloquejant la descàrrega de les neurones, inhibint les prostaglandines E2 i disminuint el contingut de sodi.

Cal remarcar que de vegades dosis altes d'aspirina inhibeixen la fosforilació oxidativa i produeixen febre.

3. Fenotiazines tipus clorpromazina, que actuen com a sedant diencefàlic.

4. Esmerçar totes les tècniques de reanimació i de cures intensives per tal de mantenir les constants vitals.

En els casos d'hiperpirèxia maligna postanestèsica (suxametoni), sortosament poc freqüents (1/7 o 20 mil anestèsies), el tractament és semblant. El coneixement dels trets genètics d'aquesta hipersensibilitat ens pot ajudar a prevenir accidents de tal envergadura.

DISTÈRMIES I FEBRÍCULES. — El problema de les febrícules i de les distèrmies ha ocupat clínics, biòlegs i psicòlegs, atesa la transcendència individual i conceptual del tema.

Potser foren MARAÑÓN, PERE PONS, ROF CARBALLO, LÓPEZ IBOR, al nostre país, els qui més s'han interessat per llur comprensió.

Concepte: Convé de diferenciar els conceptes.

La *febrícula* és una febre que no arriba als 38 graus, però que afecta l'estat general en forma de pallidesa, cansament, i petites anomalies en els exàmens hemàtics complementaris.

La seva etiologia comprèn tot el gran grup de febres d'origen desconegut (infeccions, neoplàsies, collagenosis, etc.), però una febrícula ens ha de fer pensar especialment en tuberculosi ganglionars i en síndromes focals (dentàries, sinusals, hepatobiliars, annexials, amigdalines, etcètera).

La *distèrmia,* al contrari, no afecta l'estat general, persisteix immodificada durant anys, no supera els 38 graus i respon més bé als sedants neurovegetatius que no pas als antitèrmics purs.

La descripció que segueix es refereix a aquests quadres distèrmics d'origen diencefàlic i es basa en la nostra experiència i en les dades de la literatura.

Freqüència: És un quadre freqüent. De 7.000 pacients vistos durant l'any 1975, hem pogut diagnosticar aquest quadre en 18. Hi ha 20 casos més de febre d'origen indeterminat, superior a 38 graus i que foren diagnosticats d'altres etiologies concretes.

El 90 % correspon a femelles i l'edat oscilla entre 12 i 46 anys.

En el quadre adjunt són indicats els percentatges etiològics.

Febrícules i distèrmies diencefalogèniques

Psicogèniques	35 %
Febre distèrmica	60 %
Endocrinopaties	5 %

Quadre clínic: La simptomatologia podria esquematitzar-se en els trets que hem donat en definir-la:

— És inestable. Hom passa temporades sense distèrmia. En això s'assembla a la inestabilitat d'altres entitats de patogènia similar com és ara les palpitacions i el còlon irritable.
— Sovint va acompanyada d'una síndrome funcional distònicovegetativa: arrítmies, dispnea sospirosa, sufocacions, fredor de mans, astènia, hiperemotivitat.
— Apareix espontàniament o després d'un procés gripal, amigdalí que deixa la distèrmia en remetre el quadre infecciós.
— L'estat general no és alterat, ja que hom no troba modificacions en els exàmens hematològics ni serològics.
— No sobrepassa els 37 i mig graus i durant el dia oscilla amb el mateix ritme nictemeral de la temperatura normal.
— Topogràficament, la distèrmia no és uniforme en les distintes zones de l'organisme, sinó que hom descobreix diferències entre diverses zones cutànies i mucoses.
— Es perllonga durant anys, sense pertorbar l'activitat del pacient, i desapareix espontàniament.

Diagnòstic: És important de descartar tota afecció orgànica capaç de donar lloc a una síndrome febricular d'origen infecciós focal, neoplàstic, etc.

En aquest sentit poden ajudar les següents tècniques semiològiques:

1) La ingesta de 0,5 g. de cafeïna, o la injecció d'1 mg. d'adrenalina, provoca una elevació tèrmica que segueix una corba semblant a la dels pirògens experimentals, i va acompanyada d'elevacions paralleles de les xifres de glucèmia i leucocitosi (STURM i HEILMEYER), com a resposta diencefàlica a l'estímul farmacològic.

2) Prova de HOLLO-HOLLO-WEYL: La corba tèrmica no es modifica amb els antitèrmics habituals; baixa, però, amb opi o altres sedants diencefàlics.

3) Control de la temperatura en zones distintes: si controlem la temperatura en diverses zones cutànies i mucoses, algunes vegades al dia, trobarem diferències regionals, relacionades amb disregulacions vasculars.

Encara que no donem un valor extraordinari a aquestes proves, creiem, però, que poden ajudar-nos a orientar el diagnòstic individual del procés.

Etiopatogènia: L'estudi etiopatogènic ens mostra que podem distingir diversos tipus de distèrmia, amb terapèutica distinta en cada cas:

1. Psicogènica. En moltíssims casos l'origen radica en la somatització febril d'un conflicte. El temor o la fòbia envers alguna malaltia infecciosa (tuberculosi!) pot manifestar-se d'aquesta manera. Semblantment el temor de l'infart o del càncer pot somatitzar-se en forma de dolors precordials o en altres regions.

En aquests casos, l'estudi de la biografia del pacient, de la seva personalitat premòrbida, dels factors psicosocials desencadenants, dades subministrades per la psicometria, ens poden donar el diagnòstic, que ha d'ésser positiu i no ha de consistir merament a descartar altres etiologies.

El mecanisme psicodiencefàlic és aquí indiscutible.

2. Febre distèrmica. Aquest terme, introduït per PEDRO PONS. correspondria a pacients amb hipersensibilitat diencefàlica que els fa reaccionar amb distèrmia davant estímuls sèptics que serien inoperants o subliminars en d'altres pacients: focus sèptics, hipertiroïdismes, tuberculosis annexials. En aquests casos, l'esforç físic agreuja el quadre distèrmic.

3. Endocrinopaties. És conegut que l'hipertiroïdisme transcorre amb febrícula, però amb més poca freqüència que la ressenyada, segons observa MASOLIVER en la seva casuística. Aquesta distèrmia tiroïdal pot relacionar-se amb el diencèfal si recordem el paper de l'hormona tiroïdal que facilita l'acció lipolítica de la norepinefrina, i la hiperfunció tiroïdal relacionada amb augment de «releasing factor».

En molts de casos la distèrmia tiroïdal és purament perifèrica sense intervenció diencefàlica. No podem, tanmateix, oblidar la síndrome ABD de MARAÑÓN, de dones entre 35 i 50 anys, hipertiroïdals sense goll, amb obesitat de la meitat inferior del cos i distèrmia sensible a l'esforç, a l'emoció o al premenstru.

La distèrmia endocrinogenital de la dona, amb el seu ritme mensual, té un matís diencefàlic indiscutible.

Altres endocrinopaties (hipofisàries, suprarrenals, etc.) poden transcórrer amb quadres distèrmics la relació diencefàlica dels quals podem suposar.

Terapèutica: No és fàcil. Si el tractament etiològic és possible, el resultat és més brillant. En cas contrari, cal recórrer als psicofàrmacs ansiolítics, a la psicoteràpia i moltes vegades convèncer el pacient de la innocuïtat del seu trastorn, que cedirà espontàniament després d'anys de turmentar el pacient i el metge.

Aquesta actitud, molt fàcil en les febrícules o en les distèrmies lleus, no és agradable de sostenir en certes febres histèriques que poden arribar als 40 graus, amb perfecta tolerància, i que de vegades duren setmanes i mesos.