



Dalla Letteratura – GIS Giovani Internisti SIMI

14 novembre 2013

Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock N Engl J Med 2013;369:840-51

A cura di Stefano Calabria e Christian Bracco

La sepsi è una sindrome conosciuta sin dall'antichità ed in essa giocano un ruolo fondamentale sia l'agente patogeno sia la risposta dell'ospite, come è stato riconosciuto nelle recenti definizioni della sindrome. Essa è definita severa quando è complicata da una disfunzione d'organo acuta.

Incidenza e cause

Negli Stati Uniti la sepsi severa è registrata come diagnosi nel 2% dei pazienti ammessi in ospedale e di questi la metà sono gestiti nei reparti di terapia intensiva.

La sepsi severa è risultato sia di infezioni acquisite in comunità sia di infezioni correlate alle cure mediche. La polmonite è la causa più comune seguita dalle infezioni intraddominali e del tratto urinario. Le emocolture danno esito positivo solo in un terzo dei casi.

Stafilococcus aureus e Streptococcus pneumoniae sono i germi più comunemente isolati tra i gram positivi mentre Escherichia coli, le specie di Klebsiella e lo Pseudomonas aeruginosa predominano tra i gram negativi. Un recente studio su 14.000 pazienti in 75 paesi ha mostrato che i batteri gram negativi sono stati isolati nel 62% dei pazienti.

Tra i fattori di rischio per infezione, e che possono portare ad uno stato di sepsi severa, vi sono le malattie croniche e l'uso di agenti immunosoppressivi. I fattori di rischio per disfunzione d'organo sono meno conosciuti e tra essi importanti sono l'agente causale, la composizione genetica, il sottostante stato di salute del paziente e la funzionalità d'organo preesistente. Si riscontra una incidenza maggiore negli infanti, negli anziani, nei soggetti di sesso maschile e nei soggetti neri.

Negli ultimi tempi gli studi sono indirizzati ad indagare la genetica ed in particolare i polimorfismi genetici dell'ospite ma i risultati sono ancora inconsistenti.

Caratteristiche cliniche

Le manifestazioni cliniche della sepsi sono variabili. Una recente consensus conference ha elaborato una lunga lista di segni di allarme per riconoscere una sepsi incipiente.

La disfunzione d'organo interessa più frequentemente l'apparato respiratorio sottoforma di ARDS e il sistema cardiovascolare determinando ipotensione, talora anche refrattaria, o incremento dei lattati nel sangue. Vi può essere anche l'interessamento del sistema nervoso centrale sottoforma di ottundimento, delirio, polineuropatia, miopatia e del rene con riduzione dell'escrezione di urina ed aumento dei livelli di creatininemia. Altre

manifestazioni possono includere : ileo paralitico, elevati livelli di transaminasi, alterato controllo glicemico, trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata, disfunzione surrenalica e tiroidea.

Outcome

Prima dell'avvento della moderna terapia intensiva la sepsi severa e lo shock settico erano tipicamente letali e tuttora la mortalità in alcune casistiche è superiore all'80%.

Tra i pazienti che sopravvivono vi è poi un mortalità maggiore nel corso dei mesi e degli anni seguenti la dimissione e vi sono sequele di tipo cognitivo e fisico.

Fisiopatologia

Risposta dell'ospite: l'infezione determina nell'ospite una risposta complessa e mutevole nel tempo e caratterizzata da un de regolazione del sistema immunitario.

Immunità innata: I patogeni attivano le cellule immunitarie attraverso una interazione con recettori tipo *pattern-recognition* di cui vi sono 4 classi principali espressi alla superficie cellulare (toll-like receptors [TLRs] ,C-type lectin receptors [CLRs]), negli endosomi (TLRs) o nel citoplasma (retinoic acid inducible gene 1–like receptors [RLRs] , nucleotide-binding oligomerization domain–like receptors [NLRs]). Questi recettori riconoscono strutture che sono conservate tra le specie microbiche e determinano un aumento della trascrizione dei geni infiammatori e l'inizio della immunità innata. Gli stessi recettori riconoscono molecole rilasciate dalle stesse cellule danneggiate e definite anche “allarmine”, che sono anche rilasciate in corso di danno non infettivo come il trauma.

Anomalie della coagulazione

La sepsi severa è quasi invariabilmente associata ad alterazione della coagulazione che frequentemente porta alla coagulazione intravascolare disseminata. Vi è un eccesso di deposizione di fibrina attraverso la cascata coagulativa e l'azione del fattore tissutale, sono alterati i meccanismi anticoagulanti che coinvolgono a proteina C e l'antitrombina e vi è una depressione del sistema fibrinolitico. I PAR (Protease activated receptors),ed in particolare PAR1 nella sepsi, sono i link molecolari tra coagulazione ed infiammazione.

Meccanismi antiinfiammatori ed immunosoppressione

Il sistema immunitario ha meccanismi umorali, cellulari e neurali che attenuano gli effetti potenzialmente dannosi della risposta pro-infiammatoria.

Il riflesso neuroinfiammatorio può inibire l'infiammazione attraverso il rilascio di acetilcolina e l'inibizione dell'attività proinfiammatoria dei macrofagi.

Vi è evidenza che i pazienti che sopravvivono alla sepsi sono in uno stato di immunosoppressione e si osserva la permanenza di foci infettivi nonostante la terapia antibiotica o la riattivazione di infezioni virali. Segni di tale alterata funzionalità immunitaria possono essere ritrovati post-mortem nelle cellule immunitarie nella milza e nei polmoni. Alla base di tale immunosoppressione vi potrebbero anche essere modificazioni epigenetiche.

Disfunzione d'organo

L'alterata ossigenazione tissutale gioca un ruolo chiave nella disfunzione d'organo. L'ipotensione, la ridotta deformabilità dei globuli rossi e la trombosi microvascolare contribuiscono al diminuito trasporto di ossigeno nello shock settico. L'infiammazione può inoltre causare disfunzione dell'endotelio con morte cellulare, perdita della capacità di barriera e facilitazione della formazione di edema. Il danno mitocondriale causato dallo

stresso ossidativo e da altri meccanismi altera l'utilizzo dell'ossigeno e i mitocondri in questo stato possono rilasciare mediatori destinati ai neutrofili e promuovere a loro volta l'infiammazione.

Trattamento

In accordo alla più recente revisione delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign, la corretta gestione del paziente con sepsi severa-shock settico si articola attraverso due fasi: una fase di stabilizzazione emodinamica molto precoce entro sei ore alla presa in carico iniziale e una fase successiva da realizzarsi nell'Unità di terapia intensiva.

In merito alla gestione precoce rimangono ancora aperte le questioni inerenti la corretta quantità e la qualità dei fluidi da utilizzare, così come le modalità più idonee per il monitoraggio del paziente; risulta comunque prioritario intraprendere un adeguato e rapido processo di work up diagnostico per definire l'eziologia del processo infettivo, attuando una adeguata terapia antibiotica empirica. A questo proposito ad oggi non è stata univocamente dimostrata la superiorità rispetto alla monoterapia di una terapia di combinazione che è comunque da preferire nei pazienti neutropenici o con sospetta infezione da *Pseudomonas*.

Nella gestione successiva si rende opportuno attuare una adeguata de-escalation therapy al fine di contenere i possibili effetti avversi e lo sviluppo di resistenze microbiche. In merito all'utilizzo degli steroidi, una metanalisi del 2009 considererebbe l'utilità nel paziente con shock refrattario di bassi dosaggi di idrocortisone (200-300 mg die) per un periodo non superiore ai sette giorni.

Le aspettative che sembravano raggiungibili con la proteina C attivata sono state ampiamente disilluse dai risultati di studi clinici recenti che hanno portato a ritirare il farmaco.

Non esistono ad oggi studi metodologicamente ineccepibili che giustifichino l'impiego in ambito clinico su larga scala delle immunoglobuline e delle statine.

L'identificazione di nuove armi terapeutiche non può prescindere da una più puntuale analisi preclinica che valuti situazioni più vicine a quelle riscontrabili nella pratica clinica dove sempre più spesso ci si trova a fronteggiare ammalati anziani con plurime comorbidity e gradi variabili di immunocompromissione. A tal scopo sono in fase di studio biomarkers come IL -7 e interferon gamma che possano in ambito clinico aiutare a stabilire la capacità di risposta immunitaria residua dei pazienti.

Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. Nature Reviews Microbiology 11, 574–585 (2013)

A cura di William Capeci

Sviluppi nei metodi di campionamento

L'approccio tradizionale alla diagnosi delle malattie infettive si basa su un metodo sequenziale in cui il medico esamina il paziente, ipotizza una sindrome clinica e poi esegue test per agenti patogeni che sono potenzialmente responsabili di tale sindrome. Tuttavia il crescente numero di patogeni emergenti rende difficile per il clinico considerare alla valutazione iniziale tutti i possibili agenti eziologici per ogni malattia infettiva e quindi costruire dal primo contatto con il paziente un work up diagnostico microbiologico completo ed efficace.

Per ridurre i ritardi connessi con il ricampionamento e la ripetizione di test, sono stati sviluppati profili diagnostici standardizzati secondo sindrome o malattia.

Tale strategia consente l'ottimizzazione del tipo e il numero di campioni raccolti dal paziente, una semplificazione della prescrizione del test di laboratorio per il medico, e la

creazione di un flusso di lavoro prevedibile per l'infermiere ed il medico ed inoltre permette al laboratorio clinico di rintracciare facilmente i campioni in un momento successivo. Attualmente sono stati sviluppati tali profili diagnostici per endocardite, pericardite, diarrea, osteomielite, meningite, encefalite, uveite e cheratite. I campioni recuperati da tali kit possono essere conservati in biobanche per indagini retrospettive quando nuovi patogeni emergenti siano descritti.

Identificazione e test di resistenza dei patogeni

È emersa negli ultimi anni l'utilità di sistemi di spettrometria che possono identificare isolati batterici in pochi minuti (6-10 minuti) e per costi relativamente contenuti.

Rilevazione della resistenza agli antibiotici

La MIC e i breakpoint clinici restano il gold standard per la previsione in vitro della resistenza agli antibiotici, tuttavia molti fattori possono influenzare i risultati ottenuti per una dato isolato e portare a falsi positivi o falsi negativi, poiché alcuni nuovi meccanismi di resistenza emergenti potrebbero non essere facilmente individuabili fenotipicamente in vitro.

L'applicazione di PCR in tempo reale (RT - PCR) per lo screening rapido ed per l'individuazione dei geni di resistenza agli antibiotici comuni (come mecA o NDM1, che forniscono la resistenza alla meticillina in S. aureus) è la metodica attualmente più avanzata. Tuttavia, la tecnica rimane costosa, e necessita ancora di ampia competenza in campo di bio informatica. Lo sviluppo di sistemi di automatizzazione, per l'analisi di sequenze genomiche e la compilazione di banche dati contenenti sequenze di genoma, insieme a criteri genetici specifici, (come fattori di virulenza e marcatori di resistenza), potrebbe risolvere questo problema nel prossimo futuro e permettere alla tecnica di essere utilizzata nella pratica clinica.

Rispetto ad un approccio più tradizionale, in cui gli agenti più comuni di una sindrome infettiva sono testati per prima ed a seguire gli agenti più rari, una strategia basata su un'ampia ricerca potrebbe sembrare economicamente svantaggioso, ma è possibile che l'aumento dei costi di laboratorio sia bilanciato da tempi di degenza più brevi a seguito di una diagnosi precoce, un più precoce inizio della terapia appropriata e la riduzione di indagini e trattamenti non necessari.

Mikulska M, Del Bono V, Ratto S, Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. Expert Rev Clin Immunol. 2012 Nov;8(8):755-65

A cura di Andrea Denegri

La Candida è uno dei germi più frequentemente coinvolti nelle infezioni nosocomiali. La candidemia non colpisce infatti solo i pazienti ematologici o quelli degenti in terapia intensiva, ma è sempre più frequentemente responsabile di infezioni nosocomiali in reparti di Medicina Interna. L'alta mortalità di questa condizione può essere prontamente ridotta con l'utilizzo di un'appropriata terapia antifungina. Negli ultimi anni si è assistito ad uno shift nell'epidemiologia delle specie verso specie non-albicans e c'è stato un significativo implemento delle tecniche diagnostiche, in particolare per quel che riguarda tecniche di diagnosi indiretta quali i test sierologici, che, a tutt'oggi, però sono solo di complemento alla diagnosi (livello di evidenza B). Le linee guida indicano che le echinocandine sono ad oggi la prima scelta terapeutica in pazienti fortemente compromessi o verosimilmente affetti da specie di candida fluconazolo-resistenti.

L'incidenza di candida, come quelle da germi gram-negativi, è aumentata negli ultimi vent'anni. Questo può essere dovuto a diversi fattori: in primo luogo l'invecchiamento della popolazione. Altre cause che possono aver contribuito a quest'incremento possono essere l'utilizzo non strettamente necessario di antibiotico-terapia a largo spettro, l'aumento di incidenza delle patologie tumorali e la maggior sopravvivenza di alcuni gruppi di pazienti neoplastici tramite la somministrazione di chemioterapici più efficaci, la malattia da HIV.

La candidemia è una condizione potenzialmente mortale che a seconda delle casistiche, infatti, può raggiungere mortalità anche dell'80%. Fino a pochi anni fa la specie maggiormente coinvolta in questo tipo di infezioni è stata la candida albicans. Ultimamente ci troviamo sempre più spesso a gestire pazienti che presentano infezioni da specie non albicans, in particolare candida krusei e candida glabrata. La diagnosi di candidemia si basa su aspetti clinici, per altro spesso sfumati e sovrapposti talora a quelli della sepsi, e microbiologici.

Negli ultimi anni si sono sviluppati metodi diagnostici complementari, quali le tecniche sierologiche come la ricerca del 1,3-beta-d.-glucano, del mannano e dell'antimannano e della PCR. Esistono diversi score per che possono essere utilizzati per il management di questi pazienti, ma l'unico validato a livello internazionale è il Candida Score. Si tratta di un nuovo sistema per differenziare la colonizzazione da Candida spp. dall'infezione in pazienti critici non neutropenici e decidere circa l'uso di una precoce terapia antifungina. Viene calcolato sulla base dei dati contenuti nell'EPCAN database prendendo in considerazione il valore predittivo di infezione di fattori di rischio quali colonizzazione multifocale da candida, intervento chirurgico, sintomi clinici di sepsi severa, nutrizione parenterale. Si evince che la presenza di CVC non è considerato un indicatore predittivo significativo di infezione. Candida score > 2.5 comporta un RR =7.75 di presenza di infezione fungina e permette di selezionare i pazienti che possono trarre beneficio dalla terapia precoce antifungina. Tale score è utile, ma applicabile a pazienti in unità di terapia intensiva.

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	Wald χ ²	p Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	-4.916	.485	102.732	.000

ICU, intensive care unit.

Candida score = .908 × (total parenteral nutrition) + .997 × (surgery) + 1.112 (multifocal *Candida* species colonization) + 2.038 (severe sepsis). Candida score (rounded) = 1 × (total parenteral nutrition) + 1 × (surgery) + 1 (multifocal *Candida* species colonization) + 2 × (severe sepsis). All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

Ad oggi sono disponibili diversi farmaci antifungini. Alcuni, ormai usati da diversi anni - come l'amfotericina desossicolato e il fluconazolo (FLU) -, sono caratterizzati rispettivamente da una maggiore probabilità di sviluppo di eventi avversi e di resistenza; i nuovi agenti antifungini messi a disposizione dalla ricerca farmaceutica presentano invece migliori profili di tollerabilità e specificità d'azione (amfotericina B (AmB) lipidica e liposomiale, voriconazolo (VOR), caspofungin (CASP) e micafungin (MFG)).

Fino alla fine degli anni '90 gli azoli erano i farmaci più impiegati per trattare i pazienti con candidosi sistemica, ma l'introduzione dell'ultima generazione di azoli e delle

echinocandine nei primi anni del 21° secolo segnano una svolta nella terapia antifungina. La scelta del tipo di farmaco dipende principalmente dal contesto epidemiologico e dai fattori di rischio individuale del paziente.

La mortalità conseguente alle infezioni fungine rimane comunque elevata, a causa della difficoltà di effettuare, da parte del clinico, una rapida diagnosi di certezza.

L'approccio terapeutico alla candidosi invasiva può essere di tipo profilattico, empirico, preemptive e curativo.

La terapia profilattica copre tutte quelle situazioni in cui il paziente non sia infetto e siano assenti i segni e i sintomi di infezione.

La terapia empirica viene invece utilizzata negli individui con sintomi di infezione (ad esempio febbre), basandosi quindi sul solo sospetto clinico.

La terapia pre-emptive può essere considerata una empirica "mirata"; infatti la decisione è basata su una valutazione dei fattori di rischio del paziente e si attua in presenza di positività dei markers di infezione fungina.

Infine, l'impiego della terapia curativa si basa sulla presenza di una documentazione microbiologica del patogeno. I farmaci più sicuri e più efficaci ad oggi, per i motivi sovraccitati, sono verosimilmente le echinocandine, ma come già espresso ogni terapia va contestualizzata al paziente che abbiamo di fronte.