

## **Appunti dr. Pasquale Longobardi**

### **Infezioni necrosanti progressive dei tessuti molli. Riflessioni sul percorso terapeutico. Grosseto, 26.02.2011**

#### **Folke Lind "L'esperienza clinica del Karolinska Institute"**

In USA segnalati 11 mila casi (2000-2004) di infezione necrosante progressiva dei tessuti molli. Si tratta di una grave patologia con una elevata mortalità e alti costi

<b>numero organi coinvolti</b>	0	1	2	3+
<b>mortalità in Centro Ustioni (%)</b>	5	27	41	77
<b>mortalità non in Centro Ustioni (%)</b>	4	17	39	48

Le complicazioni della malattia sono: Sepsi, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Failure (MOF)

I tessuti infetti sono ipossici e questo compromette la difesa e la riparazione. L'attività killing sui germi dei leucociti è correlata con la tensione di ossigeno nella lesione. La capacità dei leucociti di produrre sostanze ossidanti raggiunge la metà della massima espressione (half maximal oxidant production) per una  $ppO_2$  ossigeno in sede di lesione di 6-11 kPa (che si raggiunge trattando il paziente a 2,5 bar).

La risposta alla terapia antibiotica è ridotta per la presenza di un biofilm batterico ("slime") che si forma in condizioni di ipossia e nasconde i batteri dall'attacco dell'antibiotico.

La ossigenoterapia iperbarica ha diverse funzioni: supporto delle funzioni vitali dell'organismo, azione batteriostatica, controllo della risposta infiammatoria al fine di evitare l'evoluzione verso lo shock settico. Il prof. Stephen Thom ha, tra l'altro, evidenziato la down regulation del CD18 e delle ICAM 1.

Presso il Karolinska Institute (Stoccolma, Svezia) nel periodo 1998-2008 sono stati trattati 52 fasciti necrotizzanti con una mortalità a 90 giorni del 6% (3 pazienti) rispetto a una mortalità attesa, secondo la classificazione Apache II, del 26%.

La Cochrane Library sta per pubblicare una metanalisi di nove lavori sull'argomento. Si rilevano 33 decessi /187 pazienti trattati anche con ossigenoterapia iperbarica (17.6%) rispetto a 49 decessi /143 pazienti non trattati con ossigeno iperbarico (34.3%). La differenza è significativa ( $p=0,02$ ), l'aggiunta della sola ossigenoterapia iperbarica consente di salvare un paziente su sei (NNT 6). Le considerazioni della Cochrane Library saranno disponibili nel sito: [www.karolinska.se](http://www.karolinska.se)

La terapia prevede la stabilizzazione del paziente (terapia intensiva), la chirurgia ampia, antibiotiterapia (Imipenem, Clindamicina, xxx), ossigenoterapia iperbarica (due sedute al giorno a 2,8 bar per 120 minuti ciascuna).

Presso il Karolinska Institute (Svezia) sono state individuate le linee guida per la ossigenoterapia iperbarica. Per le infezioni necrosanti progressive dei tessuti molli (INP) è stata segnalata evidenza scientifica clinica 3; raccomandazione al trattamento: B-C; grado: 3-4

Gli atti del convegno "Oxygen and Infection", Stoccolma 2009, sono nel sito [www.hyperbaricoxygen.se](http://www.hyperbaricoxygen.se)

### **Tacconi Danilo "problematiche infettivologiche"**

L'incidenza della Infezione Necrosante Progressiva dei tessuti molli in USA è di 0,04/1000 abitanti/anno (circa 1500 casi/anno).

Negli arti inferiori sono prevalenti le infezioni da gram positivi; nell'addome le infezioni da germi misti (in particolare lo streptococco).

Condizioni predisponenti: diabete, cirrosi, ecc

Manifestazioni cliniche: si raccomanda di prestare attenzione, in particolare, al dolore che non sia coerente con il danno visibile.

Evoluzione: dallo stadio 1 (eritema, edema, calore) allo stadio 3 (manifestazioni cutanee bollose, gangrena gassosa, ecc.).

L'antibiototerapia in media dura 14-21 giorni, si consiglia di continuare almeno per 7 giorni dopo l'ultima pulizia chirurgia e di regolarsi sulla base dei segni sistemici di infezione

### **Giomarelli Pierpaolo "Problematiche rianimatorie"**

In gennaio 2011 l'attrice Zsa Zsa Gabor ha subito l'amputazione di gamba per una infezione necrosante progressiva dei tessuti molli. Il 16 febbraio 2011 il cantante Jeff Hanneman è stato sostituito (nella band) perché affetto da fascite necrotizzante.

LRINEC Score: score predittivo della mortalità per fascite necrotizzante in base agli esami di laboratorio: è prevalente l'importanza della proteina C (< 150 = 0 punti; > 150 = 4 punti); segue la conta dei globuli bianchi (WBC: <15 = punti 0; 11-25 = punti 1; > 15 = punti 2); ecc. Lo Score è stato criticato per l'eccessivo peso dato alla proteina C e perché poco valido in patologie a rapida evoluzione come la fascite necrotizzante da Vibrio.

I germi producono tossine che occludono i piccoli vasi sanguigni: non arriva l'antibiotico in sede di lesione.

La terapia ha il cardine principale nella chirurgia. E' essenziale prevenire l'evoluzione della patologia verso lo shock e il danno di organo: monitorare se il paziente evolve verso una condizione di ipo o iper risposta immunitaria. Intervenire rapidamente con il supporto alla ventilazione, antibioticoterapia, immunoglobuline umane (da utilizzare nelle fase iniziali della malattia), ossigenoterapia iperbarica (il criterio per il trasferimento del paziente deve essere il rapporto tra  $PaO_2/FiO_2 > 200$ )

Monitoraggio: IL6, PCR, pro-calcitonina (quest'ultima è utile nel trattamento delle complicanze)

### **Rossolini Gian Maria "Resistenze nelle infezioni dei tessuti molli"**

Streptococco beta emolitico: è, in generale, sensibile agli antibiotici. Si segnala resistenza alla tetraciclina (40-50%), ai macrolidi (20-25%), alla clindamicina (7-10%).

Lo Stafilococco aureo ha frequente resistenza alla meticillina (MRSA). La sorveglianza europea ha evidenziato che in Italia vi è prevalenza di MRSA del 40% che è rimasta stabile dal 2001 al 2009. Nei Paesi che hanno introdotto programmi per abbattere tali infezioni si nota un calo.

Alcuni ceppi di stafilococco aureo producono una tossina, Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) che attacca (fa dei "buchi") sulle cellule. L'oxicillina può stimolare la sintesi di PVL; clindamicina, linezolid, acido fusidico la inibiscono; la vancomicina è indifferente.

Il primo approccio con antibioticoterapia alle infezioni da stafilococco aureo deve essere con i glicopeptidi (vancomicina). Per testare l'efficacia della

vancomicina si chiede l'esame culturale con antibiogramma. I laboratori che utilizzano EUROCAST segnalano solo MIC < 2 mg/L (sensibile) o > 2 mg/L (resistente), non c'è il termine "sensibilità intermedia" che ancora rimane nei referti di laboratori che utilizzano il metodo CLSI (USA).

Quando la MIC è < 1 mg/L l'efficacia è alta; per MIC > 2 l'efficacia è significativamente minore. Motivo: eteroresistenza (hVISA) – la popolazione di stafilococco è mista tra germi sensibili e resistenti alla vancomicina; quando la MIC è vicina al break point (> 2-3 mg/L) i ceppi resistenti sono prevalenti. E' importante sapere quale metodo utilizza il laboratorio (Etest, BLC) perché possono cambiare i valori di riferimento.

La resistenza dello stafilococco al Linezolid è rara (<1%). Si ha per trattamento prolungato (> 21 giorni), basso dosaggio, trattamento ricorrente, presenza di device. La resistenza può avvenire per una variazione genetica (ceppo Cfr positivo) che può essere trasmessa attraverso plasmide (quindi è pericolosa).

Daptomicina: si lega alla membrana dei germi, la depolarizza causando rapida morte batterica. La Daptomicina non è sempre saggiata (non presente nella card Vitek in uso). Si può saggiare su specifica richiesta da parte del clinico.

Esempio di un buon referto per antibiogramma: "Isolato un ceppo di Stafilococco Aureo con una MIC 3 mg/L (Etest) e 2 mg/L (card)"

Attenzione (caso clinico): un antibiogramma con una MIC per la vancomicina di 2 mg/L (card Vitek) richiede di saggiare la MIC anche con Etest e, visto che nel caso clinico presentato, la mancata risposta alla daptomicina (11 giorni di terapia), andava testata anche la MIC della daptomicina

### **Toti Mario "terapia antibiotica empirico ragionata"**

Beta lattamina (Piperacillina/tazobactam): ottima penetrazione cutanea

Fluorochinolonici x os: alta biodisponibilità

Amoxicillina e cefalosporine: per os hanno una scarsa diffusione (non vanno utilizzati nelle infezioni dei tessuti molli)

Daptomicina: buona diffusione nella cute

Terapia empirica storica: Penicillina ad alte dose+ clindamicina + antibiotici anti Gram negativi

Linea guida: ampicillina/sulfabactam + clindamicina + ciprofloxacina oppure (preferibile) piperacillina/tazobactam o meropenem + linezolid o daptomicina. Nelle infezioni gravi (da Stafilococco Aureo) iniziare con vancomicina, linezolid, daptomicina per poi passare a farmaci meno costosi.

Gangrena gassosa: penicillina o cefalosporina + clindamicina o metronidazolo. Specifici casi sono stati trattati con tigeciclina.

### **Vezzani Giuliano "Terapia iperbarica"**

L'efficacia degli antibiotici è influenzata dalla terapia iperbarica:

- sinergia OTI/antibiotici: vancomicina, chinolonici, sulfamidici, lincosamidi, oxazolidinonici (Linezolid), daptomicina (Cubicin)
- invariato: metronidazolo

Gli aminoglicosidi non vanno bene per i germi anaerobi. Devono essere trasportati nelle cellule e dove non c'è trasporto attivo di membrana nei germi anaerobi.

La difesa immunitaria è efficace solo se la tensione tissutale di ossigeno è superiore a 40 mmHg.

L'ossigeno iperbarico agisce sull'endotelio attraverso il monossido di azoto. L'endotelio è un organo importante: superficie di 4000 m<sup>2</sup> (campo di calcio del Livorno), pesa 1,5 chili, contiene 10<sup>9</sup> cellule

Il neutrofilo aderisce all'endotelio attraverso le selectine, se interviene il legame con i ligandi delle molecole di adesione intercellulare (ICAM) avviene la diapedesi dei leucociti attraverso l'endotelio. L'iperossia (attraverso l'induzione della ossido nitrico sintetasi e la sintesi del monossido di azoto) è in grado di alterare la struttura dell'actina (N-nitrosilazione) del citoscheletro dei leucociti e impedisce l'espressione delle beta 2 integrine. L'effetto è dose dipendente: l'eccesso di monossido di azoto può – al contrario – provocare vasocostrizione cerebrale e negli arti inferiori (per ridotta biodisponibilità di monossido di azoto). Per la sintesi del monossido di azoto incide anche la presenza di antiossidanti (superossidodismutasi, SOD) che varia in ogni paziente, in ogni organo, in momenti diversi.

A conferma di quanto sopra, il pre-condizionamento con ossigeno (2 bar per otto ore) abbatte la mortalità in modello di shock settico in ratto. Si nota una

caduta significativa dei nitrati plasmatici (la riduzione dei nitrati è correlata positivamente con l'aumento della percentuale di sopravvivenza).