

## **SHOCK SETTICO**

*Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus*

Lo shock settico è la più grave complicanza delle sepsi. Si tratta di un processo infiammatorio panendotelitico che si manifesta in seguito a una catena di eventi che, attraverso varie fasi, portano a una grave ipotensione arteriosa e alla disfunzione sequenziale o contemporanea di molti organi (insufficienza respiratoria, renale, epatica, cardiaca, cerebrale) (MOF = *Multi-Organ Failure*).

### **Etiologia**

Lo shock può essere provocato da vari prodotti o componenti batterici tra cui l'endotossina (LPS, lipopolisaccaride) dei batteri gram negativi, la TSST (*Toxic Shock Syndrome Toxin*) dello stafilococco aureo, enterotossine stafilococciche, esotossine pirogeniche dello streptococco di gruppo A, componenti strutturali della parete dei batteri gram positivi (peptidoglicano e acidi teicoici), enzimi come ad esempio quelli prodotti da *Clostridium perfringens*, prodotti di derivazione micotica (mannano) e anche virus. Lo shock può verificarsi anche in assenza di batteriemia, nel corso di infezioni localizzate (polmonari, intestinali, urinarie, di ferite, etc.) o di infezioni non batteriche (candidosi, malaria, dengue, febbre di Lassa, etc.) o addirittura di malattie non infettive come la pancreatite acuta. Qualunque fattore che stimola l'organismo alla eccessiva produzione di mediatori dell'infiammazione può indurre uno shock identico allo shock settico.

### **Patogenesi**

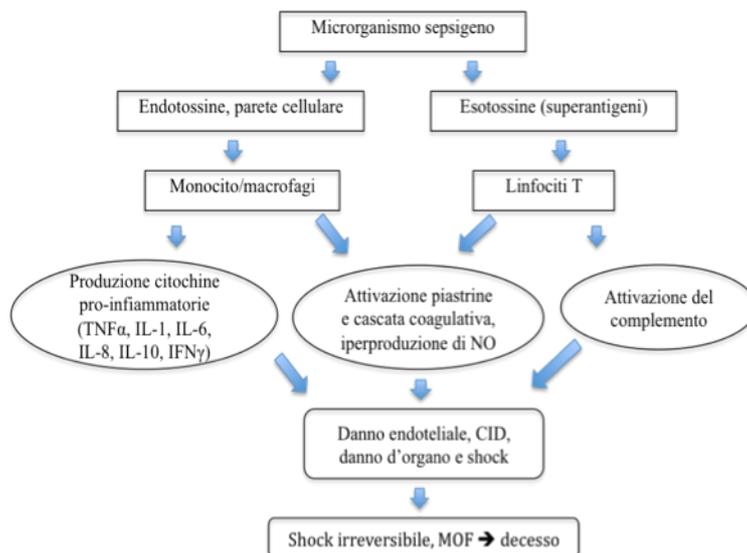
Numerosi fattori predisponenti possono favorire l'evoluzione della sepsi verso lo shock: età avanzata e neonatale; gravidanza, malattie neoplastiche, trapianto d'organo, terapie citotossiche, radianti, immunodepressive, steroidee, uso indiscriminato di antibiotici, cirrosi epatica, etilismo cronico, diabete mellito, emodialisi, ricovero in

reparti di terapia intensiva o rianimazione, uso di cateteri intravascolari e urinari, ustioni, interventi chirurgici recenti. Il tipo di microrganismo non è determinante, ma lo shock è più frequente nelle sepsi da batteri gram-negativi e, soprattutto, nelle forme ad eziologia polimicrobica.

Il lipopolisaccaride (LPS) dei batteri gram negativi, in particolare il lipide A, è la causa più frequente di shock settico ed interagisce con i monociti attraverso la molecola di superficie CD14, con altre cellule (es. cellule endoteliali) che pur non esprimono il CD14 ed è in grado di attivare il complemento. Le tossine stafilococciche e streptococciche si comportano da superantigeni capaci di stimolare i linfociti T con meccanismi semplificati che non richiedono la processazione dell'antigene da parte del macrofago, ma consentono un legame diretto alle cellule T con attivazione di un numero straordinariamente elevato di cellule immunocompetenti e massiva liberazione di citochine.

La risposta dell'organismo a queste e altre sostanze è quanto mai complessa con produzione di fattori pro-infiammazione, anti-infiammazione e mediatori dell'infiammazione rilasciati da monociti/macrofagi, linfociti T helper, neutrofilii, piastrine, cellule endoteliali, etc.

Figura: Immuno-patogenesi dello shock settico



Il TNF- $\alpha$  è la prima citochina ad essere rilasciata ed è il mediatore centrale dell'immunopatogenesi dello shock settico. A seguire vengono prodotti numerosi altri mediatori immunitari (IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , PAF, integrine, superossido, serotonina), si attiva il complemento e la cascata della coagulazione, viene indotto il metabolismo dell'acido arachidonico con produzione di trombossano A<sub>2</sub>, prostaglandine e leucotrieni. L'interazione sinergica di questi e altri mediatori, insieme agli effetti di altri prodotti batterici, contribuisce alla progressione dello shock. Un ruolo importante nella risposta infiammatoria spetta anche all'ossido nitrico (NO) prodotto dalle cellule endoteliali, dai macrofagi, dai neutrofili, dalle piastrine e da diversi parenchimi. L'iperproduzione di ossido nitrico provoca vasodilatazione, broncodilatazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica, neuromodulazione, ma anche effetti citostatici e citotossici nei confronti dei microrganismi.

Vario e particolarmente complesso è il ruolo esercitato dai diversi mediatori che, con meccanismi diversi, determinano ipotensione e ipossia, eventi principali dello scompenso multiorgano. Non è possibile schematizzare in modo preciso le alterazioni emodinamiche che accompagnano lo shock, ma è classico individuare quattro fasi:

I fase: *pre-shock* con ipertono arteriolare e costrizione degli sfinteri precapillari; segue la riduzione del letto capillare e l'apertura degli shunt artero-venosi. L'ischemia capillare determina una diminuzione di apporto di O<sub>2</sub> ai tessuti, ma la pressione arteriosa e la volemia sono ancora poco modificate.

II fase: *shock conclamato*. Si ha riduzione del ritorno venoso e riduzione della massa circolante con ristagno del sangue nei capillari (*pooling*), caduta della portata cardiaca, della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale.

III fase: *shock irreversibile*. Si concretizzano le modificazioni più gravi sia emodinamiche che metaboliche e cominciano a rendersi evidenti le turbe della coagulazione. Si realizza uno stato di vasoparalisi generalizzata (fase atonica dello shock), caratterizzata da ristagno di sangue alla periferia, con immobilizzazione fino al 60% della massa sanguigna e trasudazione di liquido nell'interstizio.

IV fase: stadio finale. Si rendono evidenti i fenomeni legati alla coagulazione intravasale disseminata (CID) con conseguente coagulopatia da consumo.

### **Aspetti clinici**

I segni e sintomi dello shock settico sono complessi e caratterizzati da una rapida evoluzione. Nelle fasi più precoci (*shock caldo* o *iperdinamico*) si osservano febbre con brivido, sensorio integro, cute calda e asciutta, ipotensione modesta con lieve contrazione della diuresi, diminuzione delle resistenze periferiche con normale ritorno venoso, volemia conservata, diminuzione della pressione venosa centrale, polipnea, alcalosi respiratoria. Questo quadro iniziale è espressione di vasodilatazione con normale o aumentata portata cardiaca. La febbre e il brivido sono espressione della batteriemia di cui lo shock è la conseguenza e possono ripetersi, accompagnati spesso da nausea, vomito e prostrazione. In pazienti defedati, anziani o già sofferenti per malattie gravi, lo shock può esordire subdolamente con ipotensione, turbe della coscienza, modificazione del respiro.

Negli stati più avanzati (*shock freddo* o *ipodinamico*) è possibile osservare ipotermia cutanea, compromissione del sensorio, ipotensione, marcata contrazione della diuresi (<20 ml/h), insufficienza respiratoria, aumento delle resistenze periferiche, diminuzione del ritorno venoso, della portata cardiaca e della pressione venosa centrale, riduzione della volemia, acidosi respiratoria e metabolica. L'insieme dei sintomi è sostanzialmente conseguenza di vasocostrizione e repentino abbassamento della portata circolatoria.

Con l'evolvere delle modificazioni emodinamiche e metaboliche compaiono i sintomi più gravi. Le turbe della coscienza sono caratterizzate da apatia, torpore, sopore o agitazione e culminano in stato confusionale, delirio e coma. La cute diviene pallida, fredda, madida e, nelle fasi più tardive, cianotica con petecchie, ecchimosi e soffiusioni emorragiche. La pressione arteriosa si abbassa rapidamente, conferendo l'impronta più tipica allo stato clinico; il polso è piccolo, molle e frequente. Unitamente alla tachicardia, i toni deboli e lontani, la presenza di turbe del ritmo e le alterazioni

elettrocardiografiche di tipo ischemico esprimono la sofferenza cardiaca. Completano il quadro clinico la polipnea con respiro superficiale, l'altamento delle pinne nasali e l'ulteriore contrazione della diuresi. Con il progredire dello shock si perviene all'anuria, la frequenza cardiaca e la tachipnea non sono più controllabili e si manifesta una grave insufficienza cardiorespiratoria.

Le turbe della coagulazione costituiscono un fenomeno temibile dello shock settico e si manifestano deposizione di aggregati di fibrina e piastrine e formazione di trombi capillari disseminati (*coagulazione intravasale disseminata* o CID), cui si associano emorragie viscerali, espressione della coagulopatia da consumo. La causa è la carenza di piastrine, fibrinogeno e fattori della coagulazione (II, V e VIII soprattutto), sia da consumo che da aumento di produzione degli attivatori della fibrinolisi. E' importante anche il deficit di fattori anticoagulanti naturali (antitrombina III, proteine S e C) aumenta il rischio di insorgenza di fenomeni trombo-embolici.

Infine, possono comparire ulcerazioni superficiali dell'apparato gastrointestinale, subittero o ittero con epatomegalia, correlabili con sofferenza degli epatociti, stasi intraepatica, emolisi, rbdomiolisi per citochino-tossicità sulle cellule muscolari o per ischemia muscolare conseguente allo shock.

## **Diagnosi**

Oltre agli aspetti eminentemente clinici che caratterizzano qualunque tipo di shock, incluso lo shock settico, vi sono numerose alterazioni di esami di laboratorio di ausilio sia diagnostico che per il monitoraggio della condizione clinica del paziente. Di frequente riscontro all'emocromo sono anemia, leucocitosi neutrofila e deviazione a sinistra dello schema di Arneht; alcuni pazienti peraltro possono presentano leucopenia persistente. La perdita di liquidi (emorragie, vomito, diarrea) ed il ristagno venoso periferico comportano elevazione dell'ematocrito. Il dosaggio degli elettroliti sierici mostra tendenza alla diminuzione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , con aumento del  $\text{K}^+$ . Alcuni enzimi (LDH, CPK, GOT, GPT) possono essere aumentati. All'esame emogasanalitico si

osservano aumento dell'acido lattico plasmatico (acido lattico  $>6$  mEq) e dell'acido piruvico, diminuzione dei sistemi tampone ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$   $<12$  mEq). Nelle fasi iniziali l'equilibrio acido-base non è compromesso per l'iperventilazione compensatoria con alcalosi respiratoria, di cui è espressione la diminuzione della  $\text{pCO}_2$  e la tendenza all'elevazione del pH arterioso. Quando la capacità compensatoria dell'iperpnea e dei sistemi tampone non è più sufficiente e si verifica diminuzione della funzione renale, viene meno anche l'eliminazione dei cataboliti acidi e si instaura un'acidosi mista, metabolica e respiratoria, con abbassamento del pH nella fase agonica. Tra i fattori della coagulazione si osserva diminuzione delle piastrine, del fibrinogeno, della proaccelerina e della globulina antiemofilica. Frequente il reperto di frammenti derivati dalla fibrinolisi che esercitano azione anticoagulante. La riduzione della perfusione renale e il danno renale, oltre che dall'oliguria ( $<5$  ml/h), sono definiti dall'elevazione dell'azotemia e della creatininemia, con diminuzione della clearance della creatinina e dell'urea. Frequentemente si riscontrano elevati livelli sierici di alcune citochine come TNF- $\alpha$ , IL-6, etc. Si osservano anche aumento di VES, PCR e, soprattutto, di pro calcitonina sierica (PCT) che costituisce un indice di laboratorio utile nella diagnostica e nel monitoraggio delle sepsi. Un particolare monitoraggio è richiesto per valutare i parametri emodinamici, gli unici che possono fornire una base realistica per la terapia vasoattiva ed infusiva. Mediante catetere venoso in atrio vanno seguite le variazioni della PVC (pressione venosa centrale, v.n.: 5-8 mmHg pari a 6-12 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ), che tende a diminuire, al pari della gittata cardiaca, mentre aumentano la PAP (pressione arteriosa polmonare, v.n.: 10-12 mmHg) e la WAP (pressione capillare polmonare).

Fondamentale ai fini non solo diagnostici, ma anche terapeutici, è la realizzazione corretta delle emocolture, nonché di tutti gli esami microbiologici da materiale prelevato dal paziente la cui tipologia dipende dal sospetto di origine del focolaio sepsigeno.

### **Evoluzione e prognosi**

Lo shock settico, in assenza di intervento terapeutico congruo e tempestivo, è fatale.

La prognosi in ogni caso è sempre grave e comunque non può essere formulata solo sui parametri propri dello shock, in quanto non si può prescindere dallo stato settico e dai suoi fattori favorenti, incluse naturalmente le eventuali comorbidità del paziente. La letalità globale supera il 25%, ma essa varia anche in rapporto all'agente causale. La comparsa di acidosi metabolica scompensata, ipotensione grave, scompenso cardiaco con bassa frazione di eiezione rappresentano dei fattori prognostici fortemente negativi.

## **Terapia**

La terapia antibiotica deve essere iniziata il più presto possibile, sempre per via venosa ed a dosaggi elevati, senza attendere i risultati degli esami batteriologici. Nelle fasi iniziali è essenzialmente empirica e generalmente è costituita da una cefalosporina di III generazione (es. Ceftriaxone 2 g/die o Ceftazidime 2 g x 3/die) o un'ureidopenicillina (Piperacillina-tazobactam 4,5 g x 3/die) con un aminoglicoside (Gentamicina 80 mg x 3/die o Amikacina 1 g/die in unica somministrazione) o un fluorochinolone (Levofloxacina 750 mg/die in unica somministrazione); un'alternativa empirica a tale regime antibiotico di associazione può esser rappresentata dalla somministrazione di carbapenemi (Imipenem 500 mg x 4/die o Meropenem 2 g x 3/die). Se si pensa a un'eziologia da batteri gram positivi sarà necessario associare un glicopeptide (Vancomicina 500 mg x 4/die o Teicoplanina 400-600 mg/die previo regime di carico) o un oxazolidinone (Linezolid 600 mg x 2/die). Qualora si sospetti un'eziologia da batteri anaerobi si dovrà aggiungere il Metronidazolo (500-750 mg x 3/die) o la Clindamicina (600 mg x 4/die). Qualora si sospetti un'eziologia micotica (più frequente in alcolisti cronici, soggetti neutropenici) somministrare Caspofungin (70 mg/die il primo giorno, 50 mg/die a seguire) o Voriconazolo (6 mg/kg x 2/die il primo giorno, 3 mg/kg x 2/die a seguire) o Amfotericina B liposomiale (3-5 mg/kg/die).

Alla terapia antibiotica devono esser naturalmente associati interventi terapeutici finalizzati al controllo e ripristino della volemia, mantenimento dell'equilibrio elettrolitico e acido-base, ripristino o mantenimento di gittata cardiaca e perfusione

renale, prevenzione della CID, supporto respiratorio e nutrizionale. La somministrazione di steroidi, in passato consigliati in dosi elevatissime, si sono rivelati del tutto inutili a tali dosaggi. Nei pazienti neutropenici si è rivelata utile la somministrazione di fattori di crescita (G-CSF, M-CSF, GM-CSF).

### **Profilassi**

Oltre alla terapia vanno considerate anche le possibilità di prevenire lo shock, specialmente per quanto riguarda le condizioni chirurgiche (massima asepsi, profilassi antibiotica perioperatoria congrua rispetto al tipo di intervento chirurgico). E' necessaria la massima cautela nell'esecuzione di indagini e manovre invasive. E' indispensabile il periodico controllo della sterilità degli apparecchi per l'assistenza respiratoria e per la dialisi.