

SEPSI

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Definizione

Per *batteriemia* si intende il saltuario e transitorio passaggio di germi nel torrente circolatorio, non accompagnato da sintomatologia clinica in quanto i microrganismi vengono rapidamente eliminati dagli emuntori naturali o distrutti dalle difese aspecifiche. Una batteriemia può osservarsi in situazioni variegata, come per esempio dopo spremitura tonsillare, un'estrazione dentale, un massaggio gengivale, un'applicazione di catetere urinario, da una ferita, etc. La batteriemia asintomatica generalmente è priva di conseguenze, ma in particolari circostanze, come nei soggetti portatori di una preesistente valvulopatia cardiaca, può provocare l'insorgenza di un'endocardite batterica.

Per sepsi, secondo la classica definizione di Schottmüller (1914), si intende un'infezione batterica generalizzata nella quale, a partire da un focolaio sepsigeno, vengono immessi nel torrente circolatorio in modo continuo o intermittente microrganismi patogeni che provocano sintomi soggettivi e obiettivi, talora con sviluppo di focolai metastatici. L'elemento fondamentale che caratterizza la sepsi è il carattere persistente e ripetuto delle gittate batteriche a partenza da un focolaio infettivo localizzato (*focolaio sepsigeno*), che può essere clinicamente inapparente. Più recentemente il concetto di sepsi è andato modificandosi per la tendenza a focalizzare l'attenzione non solo sull'agente patogeno, ma anche sulla risposta organica individuale mediata da molti fattori, fra i quali grande importanza spetta alla produzione di citochine da parte dei linfociti e dei macrofagi. Sulla base di tale approccio patogenetico

la definizione classica di sepsi è stata rimodulata considerando la risposta infiammatoria che la accompagna e la comunità scientifica ha adottato le seguenti definizioni:

- SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*): risposta infiammatoria sistemica ad una varietà di fenomeni clinici, che si palesa con due o più dei seguenti segni: temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frequenza cardiaca >90 pulsazioni al minuto, frequenza respiratoria >20 atti/min e $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, globuli bianchi >12.000 o $<4.000/\text{mm}^3$ o polimorfonucleati immaturi $>10\%$;
- Sepsì: SIRS innescata da un processo infettivo;
- Sepsì severa: sepsì associata a disfunzione di organi, ipoperfusione o ipotensione (<90 mmHg) o calo pressorio ≥ 40 mmHg;
- Shock settico: sepsì con ipotensione, acidosi lattica, oliguria e turbe della coscienza;
- MOF (*Multi-Organ Failure*): alterata funzione di più organi che richiede interventi terapeutici correttivi.

Etiologia

Tutti i batteri possono provocare una sepsì, ma la frequenza relativa degli agenti etiologici ha subito notevoli variazioni nel corso degli anni quale conseguenza del maggior ricorso a terapie antibiotiche empiriche, nonché all'uso maggiormente diffuso di presidi invasivi (cateteri venosi centrali, porth-a-cath, cateteri urinari, protesi, etc.) ed all'aumento di pazienti con immunodepressione (anziani, pazienti neoplastici trattati con farmaci citostatici, pazienti affetti da patologie autoimmuni in terapia immunosoppressiva, pazienti trapiantati, etc.). I microrganismi più frequentemente causa di sepsì sono gli stafilococchi (aureo e coagulasi negativi) con associata maggiore incidenza di casi di meticillino/oxacillino resistenza (MRSA), gli enterococchi, gli streptococchi β -emolitici, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*,

Pseudomonas spp, batteri anaerobi (soprattutto in pazienti chirurgici), *Candida spp*, etc. Nel complesso in circa il 40% dei casi di sepsi con diagnosi clinica non si perviene all'isolamento microbiologico dell'agente causale. Qualora possibile l'isolamento microbiologico, questo è costituito da batteri gram-positivi in circa il 40% dei casi e batteri gram-negativi nel 38% circa. Nei soggetti immunocompromessi non sono eccezionali le sepsi polimicrobiche e la frequenza degli agenti causali varia notevolmente a seconda delle condizioni favorevoli all'insorgenza della sepsi. In corso di AIDS le sepsi sono frequenti e sono dovute a vari germi, fra i quali particolarmente frequenti lo stafilococco, lo pneumococco e le salmonelle non tifoidee.

Epidemiologia

I dati relativi all'incidenza della sepsi sono abbastanza variabili in funzione del contesto sanitario preso in considerazione. In generale nei Paesi industrializzati il numero di casi di sepsi è in costante crescita poiché aumentano le condizioni predisponenti (soggetti anziani, comorbidità con patologie e/o terapie che causano immunodepressione, etc.). E' particolarmente frequente nei pazienti delle Unità di Terapia Intensiva (UTI); globalmente fino a 1/3 dei pazienti in terapia intensiva presenta sepsi, sepsi grave e shock settico. Allo stato attuale l'incidenza di sepsi in Europa e negli USA è stimata essere pari a 200-300 casi/100.000 abitanti/anno. La sepsi è tra le prime dieci cause di decesso nei Paesi industrializzati. Nel 50% dei pazienti affetti da sepsi è presente una co-morbidità. La sede del focolaio sepsigeno è il polmone nel 50% dei casi, l'addome o il circolo ematico nel 20% dei casi, l'apparato genito-urinario nel 10% dei casi.

Patogenesi

La storia naturale delle sepsi varia secondo l'etiologia e le condizioni favorenti.

Molto schematicamente essa può essere così riepilogata:

- 1) Penetrazione del microrganismo attraverso una porta di entrata (cute, orofaringe, naso e seni cranici, orecchio medio, vie respiratorie, vie digerenti, apparato genitale, vie urinarie, manovre strumentali, impianto su cateteri, etc.).
- 2) Formazione di un focolaio sepsigeno, spesso in vicinanza della porta d'entrata, dove i germi si moltiplicano; questo focolaio può essere rappresentato da una tromboflebite o da una linfangite. Le sepsi da catetere vascolare sono particolarmente frequenti se il catetere è mantenuto più di 4-7 giorni: l'infezione risale dal punto di inserzione lungo la superficie esterna del catetere o lungo il lume. Frequentemente si stabilisce una tromboflebite, che comporta un rischio di endocardite.
- 3) Immissione in circolo di gittate batteriche. Quando il focolaio sepsigeno è tromboflebitico i batteri proliferano dentro il trombo, che si sgretola per l'azione fibrinolitica di enzimi di produzione batterica, provocando l'immissione in circolo di emboli batterici o di germi liberi, che danno luogo a puntate febbrili elevate accompagnate da brivido (febbre intermittente). Se il focolaio sepsigeno è linfangitico si hanno generalmente gittate batteriche più modeste, ma subcontinue, che danno luogo a una febbre continuo-remittente.
- 4) Eventuali localizzazioni metastatiche con possibili ulteriori gittate batteriche.
- 5) Risposta dell'ospite al microrganismo circolante (o a suoi prodotti tossici) con liberazione di mediatori pro-infiammatori che, nei casi più gravi, determinano l'insorgenza dello shock settico.

Aspetti Clinici

La durata del periodo d'incubazione è di difficile valutazione ed è variabile. L'inizio della sintomatologia può essere brusco o, più raramente, graduale. Il quadro clinico dello stato settico è caratterizzato da una serie di fenomeni dovuti sia alle gittate microbiche in circolo, alle tossine batteriche, ai prodotti di degradazione tissutale e alle citochine pro-infiammatorie rilasciate dagli effettori della risposta immunitaria. I segni e sintomi di riscontro più frequente sono schematizzati di seguito:

a) Febbre: è in rapporto con l'immissione dei germi nel torrente circolatorio. Può essere l'unica manifestazione morbosa ed è comunque il sintomo più frequente. Può esser preceduta dal brivido (frequente nelle sepsi a focolaio tromboflebitico) ed esser seguita da sudorazione che, se profusa, può determinare uno stato clinico di disidratazione. La curva termica può avere andamento diverso (continuo-remittente o intermittente) a seconda del ritmo della qualità/quantità delle gittate batteriche. Si possono avere anche più puntate febbrili nell'arco delle 24 ore.

b) Fenomeni cardiovascolari: il polso è piccolo, molle, tachicardico, talora aritmico; possono esser presenti ipotensione arteriosa, segni di sofferenza miocardica con toni deboli ed ovattati, comparsa di soffi funzionali e, talora, anche di ritmo di galoppo.

c) Fenomeni nervosi: possono essere delirio, apatia, stato stuporoso, meningismo.

d) Fenomeni digestivi: la lingua è secca, fuligginosa; possibile la presenza di vomito, meteorismo, alvo irregolare, epatomegalia e/o splenomegalia molle.

e) Fenomeni articolari: possibili artralgie o artriti sierose.

f) Fenomeni urinari: possibili oliguria, proteinuria; talora ematuria e cilindruria.

g) Fenomeni cutanei: possibile comparsa di eritemi, petecchie, subittero. In caso di sepsi meningococcica le manifestazioni emorragiche sono tipiche.

Gli esami di laboratorio rivelano presenza di anemia ipocromica, che può essere dovuta a vari meccanismi (alterato metabolismo del ferro, iperemolisi, azione mielotossica), variabile comportamento dei leucociti (leucocitosi o leucopenia), talora piastrinopenia. La VES e la proteina C reattiva sono aumentate.

Nel proseguo del decorso della malattia si possono avere localizzazioni secondarie o metastatiche a carico degli organi più diversi (specialmente polmone e fegato). Numerose possono essere le complicazioni quali: ittero di origine tossica o emolitica, insufficienza renale, insufficienza cardiaca (miocardite tossica), broncopolmonite da virulentazione della flora endogena, manifestazioni emorragiche a carico di organi ed apparati diversi, rabdomiolisi, coagulazione intravasale disseminata, shock settico.

Diagnosi

Il quadro clinico della sepsi può indurre solo un sospetto clinico, specie nelle prime fasi sebbene, in alcuni casi, sia possibile ipotizzare un'eziologia (meningococco quando sono presenti petecchie e altre manifestazioni emorragiche, stafilococco nelle sepsi da catetere vascolare, *Ps. aeruginosa* nelle forme con manifestazioni cutanee a tipo di ectima gangrenoso, etc.). L'accertamento diagnostico eziologico si fonda sull'esame microbiologico colturale delle emocolture, da eseguire preferibilmente prima dell'inizio di una terapia antibiotica, al momento della comparsa del brivido (3 emocolture intervallate da 15-20 minuti), da ripetere per 2-3 giorni o fino a valutazione clinica infettivologica. Qualora possibile può esser utile eseguire esame colturale da espettorato, aspirato bronchiale o lavaggio bronco-alveolare, urina, essudati da eventuali lesioni cutanee e/o mucose; nelle sepsi da catetere è importante anche la coltura della punta del catetere stesso.

Evoluzione e prognosi

La prognosi individuale è di difficile definizione causa la variabilità dell'interazione ospite-microrganismo sia per caratteristiche dell'ospite (immunocompetenza, comorbidità, condizioni generali, età, etc.), che del microrganismo (virulenza, suscettibilità antibiotica, etc.), nonché della tempestività e congruità del trattamento antibiotico. Nonostante gli avanzamenti nella conoscenza della fisiopatologia della sepsi e la maggiore disponibilità di opzioni diagnostico-terapeutiche, la sepsi presenta una mortalità ancora molto elevata. Sono in uso nei reparti di terapia intensiva sistemi predittivi a punti (*scores*). In complesso fattori prognosticamente sfavorevoli sono: presenza di shock, associazione con altra patologia a evoluzione infausta, partenza dalle basse vie respiratorie, dall'addome o indeterminata, età > 70 anni; ricovero in reparto di terapia intensiva, agenti causali ad alta patogenicità e resistenti a molti antibiotici, presenza di focolai metastatici, terapia antibiotica impropria.

Terapia

La terapia è fondamentalmente antibiotica e, qualora possibile, deve essere stabilita sulla base dell'antibiogramma; è opportuno somministrare antibiotici con azione battericida per via parenterale ed a dosaggi congrui. In mancanza o in attesa dei risultati degli esami batteriologici si deve istituire una terapia empirica (vedi tabella di seguito), spesso ricorrendo ad un'associazione di antibiotici tenendo conto della presenza di eventuali fattori di rischio indicativi dell'eziologia. In tutti i casi in cui si sospetta l'etiologia micotica è necessario l'impiego di Voriconazolo o Caspofungin o Amfotericina B.

Tabella: Terapia antibiotica endovenosa empirica in caso di sepsi

Età/condizione clinica	Ag. eziologico	Prima scelta	Seconda scelta	Note
Età neonatale	Streptococchi gr. B, E.coli, Klebsiella spp, S. aureus, enterobacter, Listeria	Ampicillina 25 mg/kg x 4/die + Ceftriaxone 75 mg/kg/die	Ampicillina 25 mg/kg x 4/die + Gentamicina 2,5 mg/kg x 2/die	Se sospetto di MRSA aggiungere Vancomicina
Bambini	Pneumococco, Meningococco, S. aureo (MSSA & MRSA)	Ceftriaxone 100 mg/kg/die + Vancomicina 15 mg/kg x 4/die	Ceftriaxone 100 mg/kg/die + Oxacillina 12,5 mg/kg x 4/die	Possibile l'uso di teicoplanina al posto di Vancomicina o Oxacillina
Adulti, focolaio sepsigeno ignoto	Bacilli gram-neg aerobi, S. aureus, Streptococchi, altri	Imipenem (500 mg x 4/die) o Meropenem 1-2 g x 3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die	Daptomicina 6 mg/kg/die + Ceftriaxone 2 g/die o Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die	Possibile l'uso di teicoplanina al posto di Vancomicina
Adulti, sospetto focolaio sepsigeno biliare	Enterobacteriaceae, Enterococco, Bacteroides, Clostridium spp	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die o Ampicillina/sulbactam 3 g x 4/die o Meropenem 1-2 g x 3/die	Ceftriaxone 2 g/die o Ciprofloxacina 400 mg x 2/die + Metronidazolo 500 mg x 3/die	
Adulti, sospetto focolaio sepsigeno intra-addominale	Bacilli gram-negativi aerobi e anaerobi	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die o Ampicillina/sulbactam 3 g x 4/die o Meropenem 1-2 g x 3/die	Ciprofloxacina 400 mg x 2/die + Metronidazolo 500 mg x 3/die o Clindamicina 600 mg x 4/die	Possibile uso di levofloxacina (750 mg/die) al posto della ciprofloxacina
Adulti, sospetto focolaio sepsigeno urinario	Bacilli aerobi gram-neg, Enterococco	Ciprofloxacina 400 mg x 2/die o Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die	Ampicillina/sulbactam 3 g x 4/die + Gentamicina 80 mg x 3/die	Possibile uso di levofloxacina (750 mg/die) al posto della ciprofloxacina
Adulti, sepsi meningococcica	Meningococco	Ceftriaxone 2 g x 2/die		
Adulti, se paz tossicodipendente	S. aureus	Vancomicina 500 mg x 4/die o Teicoplanina 400 mg/die (previo schema di carico)	Oxacillina 3 g x 4/die o Teicoplanina 400 mg/die (previo schema di carico)	Se sospetto MRSA usare Vancomicina o Teicoplanina
Adulti o bambini neutropenici	Bacilli gram-neg aerobi, Streptococchi viridanti resistenti a cefalosporine, MSSA-MRSA	Meropenem 1-2 g x 3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die o Teicoplanina 400 mg/die (previo schema di carico)	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die o Teicoplanina 400 mg/die (previo schema di carico)	
	Candida spp, Aspergillus spp	Voriconazolo 6 mg/kg x2/die il 1° giorno, a seguire 3 mg/kg x 2/die	Caspofungin 70 mg/die il 1° giorno, a seguire 50 mg/die; o Amfotericina B liposomiale 3-5 mg/kg/die	L'eziologia micotica è da sospettare in pazienti neutropenici