

Shock settico: problematiche chirurgiche e mediche nell'anziano



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 3, 2003

L. DE SANTIS, A. BRUTTOCAO,
C. MILITELLO, B. MARTELLA,
O. TERRANOVA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche
Sezione di Clinica Chirurgica Geriatrica
Azienda Ospedaliera - Università di Padova

L'invasione batterica dell'organismo determina una serie di segnali e di risposte concatenate fra loro e che possono amplificarsi, producendo una reazione che supera il fatto locale e coinvolge tutto l'organismo. Questo fenomeno viene anche definito "sepsi" e nell'anziano può rappresentare, più che nel giovane, una complicanza ad alto rischio di mortalità.

Fin dal 1914, questo termine stava ad indicare un'infezione batterica generalizzata con batteriemia persistente ed era sinonimo di setticemia. Nel 1992 in una Consensus Conference sulle problematiche di terapia toracica ed intensiva (1) il termine "sepsis" è stato definito come una sindrome da risposta infiammatoria generalizzata (SIRS - Systematic Inflammatory Response Syndrome) ad un comprovato attacco batterico, caratterizzata da una temperatura superiore ai 38° o inferiore ai 36°, frequenza cardiaca superiore ai 90 battiti/min, frequenza respiratoria superiore ai 20 atti/min, PaCO₂ inferiore ai 32 mmHg, leucocitosi superiore a 12.000/mm³ o inferiore ai 4000/mm³ o con meno del 10% di polimorfonucleati immaturi.

La sepsi nelle prime fasi viene controllata dal sistema immunitario che tende a localizzarla in un determinato distretto: quando gli agenti patogeni riescono a superare queste barriere ed entrare nel circolo ematico, l'omeostasi viene compromessa e possono venire coinvolti altri organi o interi apparati (sepsi severa). L'ulteriore sviluppo batterico porta alla compromissione completa dei sistemi di controllo determinando lo shock settico, con ipotensione e MOF (Multi Organ Failure) fino alla morte del paziente.

Abstract

SEPTIC SHOCK: SURGICAL AND MEDICAL PROBLEMS IN THE ELDERLY

The sepsis is a bacterial invasion of the organism producing many manifestations which are able to amplify themselves. In the United States of America there are 100.000 death for year and the incidence is among 300.000-500.000 cases.

The major surgery in the elder (expecially if it is in emergency) has a great percental of risk because the preoperative study isn't often complete.

Fever, agitation, panting, bullation, abdominal splinting, enteroplegia, are signals of evolving inflammatory situation. Moreover there are disorders of biochemical values: leukocytosis, thrombocytopenia, increased levels of VES, PCR, amylase and bilirubinaemia.

The more common radiological examinations are the straight radiography of abdomen and thorax, abdomen ultrasonography, TAC or RMN.

In the last years Procalcitonina, 6 Interleukin, C Protein Reactive, nitric oxide by endothelial and muscular cells have been evaluated as prognostic factors in the septic shock.

Key words: Septic shock, elderly, surgery.

Riassunto

L'invasione batterica dell'organismo determina una serie di segnali e di risposte concatenate fra loro e che possono amplificarsi, producendo una reazione che supera il fatto locale e coinvolge tutto l'organismo. Questo fenomeno viene anche definito sepsi.

Negli Stati Uniti la sepsi è responsabile di oltre 100.000 morti all'anno e l'incidenza è compresa fra i 300.000 ed i 500.000 casi (2).

Una categoria sicuramente a rischio è rappresentata dai pazienti anziani sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore ed in questi casi un fattore prognostico negativo sembra essere l'urgenza. La presenza di febbre, confusione, tachipnea, distensione addominale, dell'addome, difesa, ileo paralitico, sono segni di un processo infiammatorio che sta evolvendo; a questi vanno associati riscontri ematochimici come leucocitosi, modesta piastrinopenia, aumento della VES e della PCR, dell'amilasi e della bilirubina. Le indagini radiologiche convenzionali includono l'esame diretto dell'addome, del torace, l'indagine ecografica la TAC o RMN.

Negli ultimi anni l'attenzione si è rivolta scoprire il valore prognostico della Procalcitonina dell'Interleukina 6, della proteina C reattiva e dell'ossido nitrico liberato dalle cellule endoteliali e muscolari dei vasi

Parole Chiave: Shock settico, anziano, chirurgia.

Negli Stati Uniti la sepsi è responsabile di oltre 100.000 morti all'anno e l'incidenza è compresa fra i 300.000 ed i 500.000 casi (2): i soggetti maggiormente predisposti sono quelli ospedalizzati e soprattutto i portatori di patologie croniche concomitanti: i pazienti con diabete mellito, malattie linfoproliferative, cirrosi epatica sembrano più predisposti ad infezioni da Gram negativi (3), mentre le setticemie da Gram positivi sono più frequenti fra i vasculopatici, i tossicodipendenti ed i portatori di protesi valvolari.

Non dimentichiamo che il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di fenomeni settici gravi è l'immunodepressione, pertanto oltre ai soggetti HIV sieropositivi, dobbiamo considerare anche i pazienti defedati per patologie neoplastiche o polichemioterapie, gli anziani, i trapiantati (in questi ultimi le infezioni fungine sono molto frequenti specialmente dopo terapie antibiotiche a largo spettro) ed i soggetti che fanno uso di antibiotici da lungo tempo (si possono selezionare ceppi resistenti di batteri).

Un'altra categoria sicuramente a rischio è rappresentata dai pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore ed in questi casi un fattore prognostico negativo sembra essere l'urgenza: per l'impossibilità di effettuare uno studio preoperatorio approfondito ed una adeguata preparazione, fattore questo che soprattutto nella chirurgia addominale riduce significativamente i rischi d'infezione. Nella chirurgia addominale inoltre il rischio di peritoniti, prima localizzate e poi diffuse è correlato ad ogni tipo d'intervento di chirurgia gastroenterologica: la contaminazione fecale o di altri materiali (bile, contenuto gastrico ecc.), è infatti responsabile di gravi complicanze nel postoperatorio. La diagnosi di peritonite deve essere quindi quanto più possibile rapida e deve basarsi sia su criteri clinici (spesso evidenti precocemente) che di laboratorio e strumentali.

La presenza di febbre, confusione, tachipnea, distensione addominale, ipomobilità respiratoria dell'addome, difesa, ileo paralitico sono segni di un processo infiammatorio che sta evolvendo; a questi vanno associati riscontri ematochimici come leucocitosi, modesta piastrinopenia, aumento della VES e della PCR, dell'amilasi e della bilirubina.

Le indagini radiologiche convenzionali permettono in una percentuale variabile fra il 15 ed il 40% di mettere in evidenza a mezzo di un esame diretto dell'addome, livelli idroaerei extraintestinali, riferibili a raccolte ascessuali, mentre l'esame radiologico diretto del torace può mostrare un'elevazione o una immobilizzazione del diaframma nel 50-75% dei pazienti, con atelectasia dei

lobi polmonari inferiori e versamento pleurico. L'indagine ecografica pur con i limiti rappresentati dall'essere operatore dipendente, negli ultimi anni è diventata uno strumento molto valido per la sua semplicità di esecuzione e la non invasività. Ricordiamo inoltre le altre tecniche diagnostiche quali la TAC, la scintigrafia con Gallio 67 e con leucociti marcati con Indio 111 ed infine la RMN.

Nei pazienti operati inoltre, i segni clinici possono essere supportati da evidenze quali comparsa di materiale corpuscolato dai drenaggi o in sede di ferita, improvviso scadimento delle condizioni cliniche con rialzi termici improvvisi ed intermittenti, ileo paralitico insorto dopo una normale ripresa funzionale.

Anche nella chirurgia toracica il rischio di gravi infezioni non è trascurabile: la manipolazione chirurgica, l'ipoventilazione, le patologie polmonari concomitanti (enfisema, fibrotorace ecc.), favoriscono lo sviluppo di forme settiche che possono portare ad ARDS in breve tempo o spesso anche a shock settico. La polmonite postchirurgica rappresenta inoltre una delle complicanze che più frequentemente può evolvere in forme di sepsi grave e quindi di shock. La sua diagnosi può risultare difficile poichè la stessa può essere mascherata dalla presenza di altre sepsi e sintomi propri della malattia concomitante. Il sospetto di polmonite va comunque sempre posto di fronte a segni quali febbre, leucocitosi, tachicardia, tachipnea ed alterazione dello stato mentale.

La diagnosi va quindi approfondita con un accurato esame obiettivo ed i criteri diagnostici per la diagnosi di polmonite postchirurgica sono stati proposti dalla CDC di Atlanta verso la metà degli anni 90: una prima fase riguarda l'associazione fra comparsa di ottusità alla percussione polmonare e variazione di aspetto dell'espettorato o presenza di emocoltura positiva o isolamento di microrganismi nell'espettorato stesso. Una seconda fase diagnostica prevede l'evidenza radiografica di infiltrato polmonare, consolidamento, cavitazione più un esame ulteriore dell'espettorato, o un esame istologico dei tessuti polmonari o una valutazione del titolo di IgM circolanti.

Un altro obiettivo della diagnosi è rappresentato dall'individuazione dell'agente etiologico: tale accertamento può essere condotto con l'esame colturale della secrezione bronchiale ottenuta in maniera diversa (con tecniche invasive quali espettorato spontaneo, essudato nasofaringeo, secrezioni tracheobronchiali, o invasive quali aspirazione transtracheale, transtoracica, broncoscopica, sotto brushing ecc); i rischi sono rappresentati dalla contaminazione del materiale biologico durante la manipolazione che possono indurre a falsi positivi o ad errate diagnosi.

La valutazione di un quadro settico è quindi sempre difficile soprattutto nei pazienti chirurgici e lo diventa ancora di più quando questo evolve in forme più gravi quali lo shock.

È stato dimostrato infatti che la risposta allo shock set-

tico varia da soggetto a soggetto: ad esempio può mancare la febbre (es. neonati, anziani, uremici ed alcoolizzati), invece sembra essere presente con più frequenza l'iperventilazione. Altri segni precoci, anche se con incidenza variabile, sono quelli neurologici sistemici (disorientamento, convulsioni, segni di encefalopatia) ed in misura minore quelli focali (4-5).

Nell'evoluzione del quadro settico, l'ipotensione e lo sviluppo di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) determinano acrocianosi e necrosi ischemica dei tessuti periferici soprattutto delle estremità superiori ed inferiori (6-7); si possono inoltre verificare delle celluliti, pustule, bolle, fenomeni emorragici locali (a causa dell'arrivo in periferia dei batteri trasportati dal flusso ematico). Anche le tossine batteriche possono venire diffuse per via ematogena, provocando reazioni cutanee quali eritemi, microemorragie, pustule, flitteni ecc. In alcuni casi si realizzano in queste sedi delle lesioni così caratteristiche da permettere l'immediata identificazione di un determinato agente patogeno: ad esempio la presenza di petecchie cutanee o porpora, può far sospettare un'infezione da *Neisseria Meningitidis* (o più raramente da *Hemophilus Influenzae*). Inoltre in base al territorio di sviluppo ed alle modalità di infezione, possono comparire sintomi specifici: diarrea, nausea vomito, coliche addominali diffuse, dissenteria nelle forme di gastroenterite acuta. Anche l'ittero colostatico con alterazione marcata di tutti gli indici di funzionalità epatica può essere un indice di sepsi grave: ciò sembra avvenire per la disfunzione della cellula epatica che può arrivare fino all'insufficienza funzionale completa. Le cause di questa sintomatologia possono essere imputabili alla localizzazione di batteri o parassiti in sede epatica (Gram negativi nelle vie biliari ecchinococchi e batteri piogeni nel parenchima) (3) oppure a gravi episodi di ipotensione legati allo shock settico che portano a fenomeni d'ischemia del fegato, e di altri organi quali l'intestino. Sarebbe quindi utile un monitoraggio della pressione venosa centrale per determinare un adeguato apporto volêmico (8).

I meccanismi metabolici e gli apparati coinvolti nello shock settico sono dunque diversi e possono essere evidenti anche altre alterazioni ematochimiche più specifiche: i livelli ematici di lattato e piruvato aumentano marcatamente e velocemente per l'attivazione della glicolisi anaerobia (causata da ipossia periferica e dalla riduzione della ventilazione polmonare) e per l'incompleta clearance epatica e renale del lattato e piruvato. Si verifica così un'importante acidosi metabolica. È necessario quindi monitorare frequentemente i emogasanalitici per riequilibrare lo scompenso che altrimenti porterebbe ad una rapida insufficienza cardio-respiratoria. Restando nel campo del metabolismo anaerobio, la concentrazione ematica di glucosio può aumentare, particolarmente nei diabetici, anche se spesso la gluconeogenesi che si sviluppa dopo i primi interventi correttivi e la somministrazione eccessiva di insulina possono portare a gravi episodi di ipoglicemia. I controlli quindi dei valori glicemici ed i

compensi andranno effettuati frequentemente e mai con eccessivi dosaggi. Inoltre possono presentarsi bassi valori di albumina ed elevati livelli lipidici nel sangue; raramente si assiste ad ipocalcemia.

Dal punto di vista ematochimico, indici importanti sono la leucocitosi che diventa più marcata con spostamento a sinistra della formula, la trombocitopenia e, come abbiamo visto l'iperbilirubinemia e la proteinuria. Sebbene la trombocitopenia si verifichi nel 20-30% dei casi, i meccanismi che la provocano non sono stati del tutto chiariti. Valori piastrinici inferiori a 50.000/microL, si osservano per lo più in caso di CID con danno endoteliale diffuso. In pazienti particolarmente debilitati si può verificare leucopenia. I neutrofili possono contenere granulazioni tossiche, corpi di Döhle o vacuoli intracitoplasmatici. Nell'evoluzione verso lo shock settico la trombocitopenia si aggrava, con allungamento del tempo di protrombina, riduzione del fibrinogeno, incremento del D dimero, tutti aspetti tipici della CID (7). Il danno epatico diventa ancora più evidente con ulteriore incremento degli indici di citolisi e colestasi. In presenza di emolisi attiva, si può pensare alla presenza di *Clostridium*, a malaria, ad una reazione da farmaci o alla CID, in quest'ultimo caso nello striscio su vetrino si possono notare alterazioni microangiopatiche.

Nella fase acuta la risposta determinata dalle citochine inibisce la sintesi di albumina e transtiretina ed aumenta la produzione di Proteina C reattiva, LPB, Fibrinogeno e fattori del complemento. Infine dobbiamo ricordare il repentino e forte incremento del catabolismo proteico in grado di determinare gravi forme di insufficienza renale.

A livello renale, infatti sono frequenti oliguria, iperazotemia, proteinuria e cilindri urinari non specifici. L'insufficienza renale è dovuta alla necrosi tubulare prodotta dall'ipotensione e dal danno capillare prodotto dalla sindrome nefrosica, anche se in alcuni casi possiamo assistere a glomerulonefriti, necrosi corticale o nefrite interstiziale. Al danno prodotto dalla sepsi si può aggiungere quello indotto dalla somministrazione di farmaci quali aminoglicosidi (specialmente se somministrati nel quadro di gravi ipotensioni).

La diagnosi certa richiede quindi l'isolamento dell'agente patogeno nei liquidi biologici (sangue, urine, bile, espettorato ecc.) o nella sede di infezione. Per le colture sarebbero necessari almeno 2 campioni di sangue (10 ml ciascuno) da differenti sedi di prelievo venoso. La batteriemia da Gram negativi è di solito di basso grado (meno di 10 microrganismi per ml di sangue), e rende pertanto necessarie per una diagnosi certa molte emocolture o l'incubazione prolungata. Ad esempio uno *Staphylococcus Aureus* normalmente cresce più facilmente di altri batteri e le colture sono positive entro 48 ore, ma in un terzo dei casi le emocolture sono negative o impiegano più tempo a divenire positive, a causa di terapie antibiotiche concomitanti che determinano un rallentamento dello sviluppo di questo batterio, oppure determinati ceppi hanno differenti necessità di terreni

colturali o, ancora, hanno diverso metabolismo e quindi ritmo di crescita. Infine molti batteri non passano nel sangue, pur dando fenomeni settici sistemici. Pertanto sarà necessario in quest'ultimo caso eseguire prelievi in sede di infezione, quali ferite infette o regioni ascessuali. Inoltre la colorazione di Gram potrà dare una prima diagnosi sulla natura del microrganismo. È pertanto necessario esaminare attentamente la cute e le mucose per definire con certezza la sede di partenza del fenomeno infettivo (non dimentichiamo inoltre che i soggetti sottoposti ad intervento chirurgico possono avere dei presidi quali drenaggi, protesi, cateteri venosi ed urinari che possono essere sedi e vie d'ingresso di diversi patogeni). Infine un aspetto importante riguarda l'identificazione della tossina prodotta: in questo modo si può sia fare diagnosi indirette del tipo di batterio responsabile della sintomatologia, sia porre le basi per una terapia adeguata. In particolare l'identificazione dell'endotossina nel sangue con il test al limulus lisato, può indicare una prognosi sfavorevole, ma questo test non è indicativo per forme batteriche Gram negative.

Anche se i livelli plasmatici di Interleukina 6 e Proteina C reattiva possono correlarsi alla prognosi, la determinazione delle citochine è invece poco standardizzata ed ha ancora un valore clinico limitato.

Per quanto riguarda la diagnostica strumentale, la radiografia del torace anche nelle forme avanzate di shock può essere negativa, o può far notare un quadro di polmonite concomitante o ancora un sovraccarico ventricolare, o infiltrati diffusi caratteristici dell'ARDS. L'elettrocardiogramma mostra di solito una tachicardia sinusale ed anormalità non specifiche del tratto ST.

In alcuni casi si rende necessario fare diagnosi differenziale fra forme di ARDS e fenomeni infiammatori semplici che possono determinare sintomi molto simili (una polmonite da *Pneumocystis Carinii* è spesso indistinguibile dall'ARDS), mentre una pressione capillare polmonare elevata (>18 mmHg) depone più per un sovraccarico di volume o un'insufficienza cardiaca piuttosto che una ARDS (3). Nello shock inoltre la gittata cardiaca è inizialmente normale o aumentata (in effetti quest'ultima associata alla ridotta resistenza vascolare periferica distingue lo shock settico dalle altre forme di scompenso), successivamente, nell'arco di 24-48 ore si evidenzia una depressione della funzionalità cardiaca, con aumento dei volumi telediastolici e sistolici e riduzione della frazione di eiezione. La gittata viene comunque mantenuta perchè la dilatazione ventricolare consente un adeguato volume di eiezione.

Infine dobbiamo menzionare i futuri sviluppi nella diagnostica dello shock settico, dato che più precoce è la diagnosi e migliore risulta la prognosi per questi pazienti.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi sul ruolo della Procalcitonina nello shock settico e, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta i dosaggi di questa sostanza (valori di positività devono essere superiori a 2 ng/ml) si sono rivelati non solo un importan-

te elemento per una diagnosi precoce (più sensibile dell'Interleukina 6 e della proteina C reattiva), ma anche un utile fattore prognostico (9-10).

Un altro elemento in fase di studio è l'ossido nitrico liberato dalle cellule endoteliali e muscolari dei vasi; esso sembra responsabile non solo della vasodilatazione e della scarsa risposta ai meccanismi di compenso, ma può provocare un danno diretto alle cellule tessutali e quindi un grave danno organico. Il riscontro di valori in incremento di questa sostanza può rappresentare un elemento per la diagnosi precoce, ma soprattutto, l'inibizione enzimatica della sua produzione è l'obiettivo per una più efficace terapia dello shock settico (11).

Bibliografia

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit. Care Med, 20:864, 1992.
- 2) Pinner R.W. et al.: *Trends in infectious disease mortality in the U.S.*, JAMA, 275:189, 1996.
- 3) Martin M.A. et al.: *Gram-negative sepsis and the adult respiratory syndrome*. Clin Infect Dis, 14:1213, 1992.1
- 4) Bolton CF et al.: *The neurological complications of sepsis*. Ann Neurol, 33:94, 1993.
- 5) Eidelman L.A. et al.: *The spectrum of septic encephalopathy. Definitions etiologies, and mortalities*. JAMA, 275:M, 470, 1996.
- 6) Harris L. et al.: *Manifestation of sepsis*. Arch Intern Med, 147:1895, 1987.
- 7) Levi M. et al.: *Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis*. JAMA, 270:975, 1993.
- 8) Varon J., Fromm RE Jr.: *Fluid balance in sepsis: are we ready for a negative balance?* Chest, 117(6):1535, 2000 Jun.
- 9) Hatherill M et al.: *Diagnostic markers of infection: comparison of Procalcitonin, C Reactive Protein and leucocyte count*. Arch Dis In Childhood, 81(5):417, 1999 Nov.
- 10) Schroder J et al.: *Procalcitonin as a marker of severity in septic shock*. Langenbeck's, Arch Surg, 384(1):33, 1999, Feb.
- 11) Hon WM et al.: *Nitric oxide in septic shock: directions for future therapy*. Ann Acad Med, 27(3):414, Singapore, 1998, May.

Autore corrispondente:

Dott. L. DE SANTIS

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche
Sezione di Clinica Chirurgica Gediatica

Azienda Ospedaliera

Università degli Studi di Padova

Via Giustiniani, 2

35128 PADOVA