

## Supplement II

Vol 2 N° 4

**I° CONVEGNO CONGIUNTO TELESA - AMEC - SIMEU**

**LE INFEZIONI IN AREA MEDICA-CRITICA**

**diagnosi e clinica di laboratorio**

**5 Maggio 2012**

**evento ECM**

**Aula Giunchi - DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA - UNIVERSITA' LA SAPIENZA di ROMA**

**Via dell'Università 37, Roma**

**Responsabili del Convegno:**

*Dr Manuel Monti*

*Dr Giovanni Maria Vincentelli*

***Congress Proceedings***

# INDICE

"LE INFEZIONI IN AREA MEDICA CRITICA." INQUADRAMENTO CLINICO- <i>Alegiani F</i>	Pag.02
RUOLO DEI BIOMARKERS NELLE INFEZIONI- <i>Di Matteo R, Iascone E, Scarponi V, Zulli L,</i>	Pag.09
LA TERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI- <i>Pistella E</i>	Pag.13
EMERSIONE E RI-EMERSIONE DELLE ZONOSI. CONTESTO E CONSEGUENZE- <i>Sala V, De Faveri E</i>	Pag.14
LA GOLDEN HOUR DELLA SEPSI- <i>Monti M, Filippucci M, Vincentelli GM</i>	Pag.19
TUBERCOLOSI: DIAGNOSI CLINICA E DI LABORATORIO- <i>Russo GL</i>	Pag.25
FISIOPATOLOGIA DELLA SEPSI - <i>Bertazzoni G, Boccardo C</i>	Pag.34

## “LE INFEZIONI IN AREA MEDICA CRITICA”

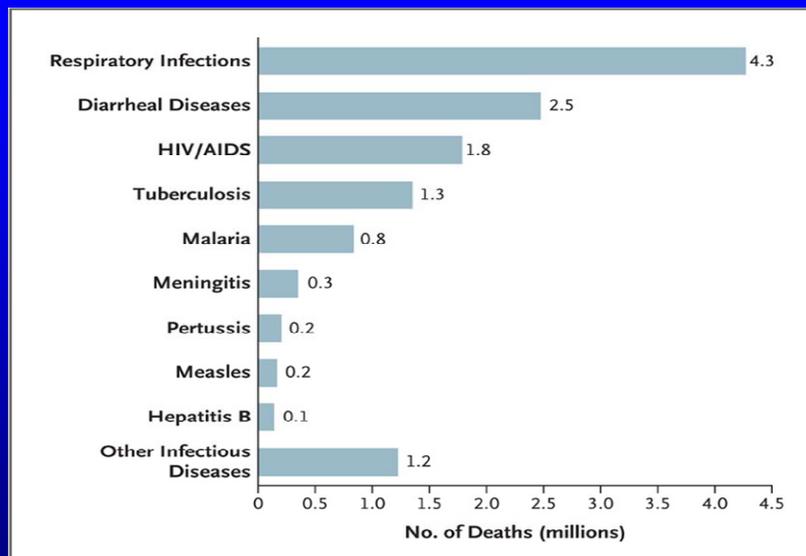
### INQUADRAMENTO CLINICO

Alegiani F.

Le malattie infettive hanno sempre avuto un impatto drammatico sulla storia dell'umanità e rappresentano da sempre una delle principali sfide della medicina basti pensare che ,nonostante gli incredibili progressi nell'inquadramento diagnostico e nelle terapie, oltre un quarto dei decessi calcolati ogni anno nel mondo è direttamente causato da una infezione (tab.1).

**Tab. 1** - *Leading Causes of Global Deaths from Infectious Diseases. Of an estimated 58.8 million annual deaths worldwide, approximately 15.0 million (25.5%) are believed to be caused by infectious diseases. Cause-specific mortality estimates are provided by the World Health Organization.<sup>43, 44</sup> The data do not include deaths from secondary infectious causes, such as rheumatic fever and rheumatic heart disease, liver cancer and cirrhosis, or other chronic diseases.*

#### Leading Causes of Global Deaths from Infectious Diseases



Fauci AS, Morens DM. *N Engl J Med* 2012;366:454-461.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Compito cruciale del medico è quello di individuare tempestivamente le infezioni che possono esporre rapidamente a rischio la vita ovvero di valutare il pericolo dell'insorgenza di una sepsi grave o di un shock settico. Tali condizioni, la cui definizione ha richiesto più aggiornamenti (tab.2-3)

Tab. 2

## SEPSI

Sindrome causata dall'inefficacia dei meccanismi di controllo e di contenimento dell'infezione, caratterizzata dai sintomi e segni della risposta infiammatoria sistemica e dalle manifestazioni di disfunzione d'organo conseguenti alle alterazioni del microcircolo

Tab. 3

## Clinical Definition of Sepsis

**Table 1. Clinical Definition of Sepsis.**

Type	Characteristics
Moderate sepsis	Body temperature >38°C or <36°C Heart rate >90 beats/min Respiratory rate >20 breaths/min or partial pressure of arterial CO <sub>2</sub> <32 mm Hg White-cell count >12,000/mm <sup>3</sup> , or >10 percent immature band forms Evidence of infection
Severe sepsis	Sepsis-associated lactic acidosis, oliguria, or acute alteration of mental status
Septic shock	Sepsis-induced hypotension (i.e., systolic blood pressure <90 mm Hg) despite adequate fluid resuscitation. Patients treated with vasopressors or inotropic medications may not be hypotensive at the time of measurement.

Schrïer R and Wang W. N Engl J Med 2004;351:159-169

e per le quali è stata evidenziata una aumentata incidenza (tab.4-5), sono infatti ancora gravate da un alto indice di mortalità (tab.6).

Tab.4

## Incidenza della sepsi rispetto ad altre patologie

Infarto Acuto del Miocardio	404 / 100.000 popul. (uomini) <sup>1</sup> 122 / 100.000 popul. (donne) <sup>1</sup>
Cancro al seno	110 / 100.000 popul. <sup>1</sup>
Carcinoma del Colon	50 / 100.000 popul. <sup>1</sup>
AIDS	17 / 100.000 popul. <sup>1</sup>
<b>Sepsi</b>	<b>240 / 100.000 popul.<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup> Angus DC et al; Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310  
<sup>2</sup> Martin GS et al, N Engl J Med 2003;348:1546-54

Tab.5

## Cause di aumentata incidenza

- Invecchiamento della popolazione
- Compromissione sistema immunitario
- Aumento infezioni microrganismi multiresistenti
- Device
- Aumento di paz. sottoposti a interventi chirurgici maggiori

Tab.6

## **Sepsi Mortalità**

**Seconda causa nelle Unità di Terapia Intensiva**

**Decima causa nei paesi ad alto reddito**

**Mortalità tra il 15% e il 50% dei casi**

**Decessi in Europa circa 150.000/anno**

**Incremento della popolazione a rischio**

La sintomatologia di esordio è frequentemente non specifica per il possibile coinvolgimento di uno o più organi e apparati. L'attenzione deve essere rivolta a una visione complessiva del paziente ed in particolare alle alterazioni dello stato di coscienza e/o del comportamento, all'aspetto della cute, alle variazioni della temperatura corporea e a sintomi e segni che indicano il coinvolgimento del sistema nervoso, dell'apparato cardiocircolatorio, dell'apparato respiratorio, dell'apparato gastrointestinale e dell'apparato genitourinario.

La iniziale raccolta di dati anamnestici significativi , eseguita mentre si misurano i parametri vitali per valutare l'urgenza di un primo approccio terapeutico , deve essere rivolta a individuare una possibile suscettibilità (tab.7) a infezioni gravi (es. malattie concomitanti, recente chemioterapia antitumorale e/o con immunodepressori, assunzione di sostanze da abuso e.v., alcolismo, sieropositività HIV...).

Tab.7

## Fattori di rischio per sepsi

- Neoplasie
- Diabete mellito
- Insufficienza renale
- Alcolismo cronico
- Malnutrizione
- Splenectomia
- Trattamenti immunosoppressivi
- Infezione HIV
- Cannule o linee intravascolari
- Malattie croniche debilitanti

Importante anche conoscere se il paziente è stato da poco tempo sottoposto a interventi chirurgici ,se è stato recentemente ricoverato in ospedale ,se ha riportato traumi e ferite, se ha corpi estranei, se ha avuto contatti con malati potenzialmente infettivi e se ha compiuto viaggi nel recente passato.

Dopo il primo inquadramento clinico indagini di laboratorio eseguite in urgenza consentono di confermare o meno il primo sospetto diagnostico, di valutare la gravità dell'infezione ovvero segni più o meno gravi di danno d'organo e di avviare ricerche finalizzate a individuare l'agente infettante prima dell'inizio della terapia antibiotica il cui inizio deve avvenire comunque su basi empiriche il prima possibile anche considerando le variabili epidemiologiche (tab.8).

Tab.8

## Eziologia

In ordine di frequenza

- Gram + più comuni: *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*
- Gram - più comuni: *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*
- Micobatteri
- Miceti
- Protozoi

Esami strumentali (ecografie, esami radiologici tradizionali, TC e RM) eseguiti d'urgenza ,anche dopo l'inizio della terapia antibiotica, sono fondamentali per cercare di individuare focolai di infezione e anche valutare l'opportunità o meno di interventi invasivi (tab.9).

## APPROCCIO in PRONTO SOCCORSO

### Sintesi

- **Triage** ( valutazione stato di coscienza, PA, frequenza del polso, frequenza respiratoria, temperatura, aspetto della cute) rischio di attribuire un codice di bassa priorità
- **Anamnesi** ( tempo insorgenza sintomi anche indicativi per sede di infezione e/o sofferenza d'organo ,provenienza, fattori di rischio epidemiologici e/o individuali, precedenti terapie)
- **Es. obiettivo completo** (parametri vitali, ricerca di focolaio infettivo e segni clinici disfunzione d'organo)
- **Monitoraggio clinico e sostegno parametri vitali**
- **Esami ematochimici**
- **Esami per individuare l'agente infettante** (sangue, liquor, urine, espettorato, secrezioni, da drenaggi, da cateteri ecc.)
- **Esami strumentali per individuare focolai di infezione**

E' anche responsabilità del medico valutare la possibilità che il paziente possa avere una malattia contagiosa e mettere in atto, anche nel caso del solo sospetto, tutte le precauzioni necessarie per impedirne la diffusione.

#### Bibliografia

1. Fauci AS, Morens DM . The perpetual challenge of infections diseases. N Engl J Med 2012; 366:454-461.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.
3. Levy MM, Fink JC, Marshall JC, et al. SCCM/ ESICM/ ACCP/SIS 2001. International sepsis definitions conference. Intensive Care Med 2003; 29: 530-538.
4. Green E, Djogovic D, Gray S, et al. Canadian Association of Emergency Physicians Sepsis Guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments. CJEM 2008; 10(5): 443-459.
5. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355: 1699-1713.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 to 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-1554.

## RUOLO DEI BIOMARKERS NELLE INFEZIONI

*Di Matteo R, Iacone E, Scarponi V, Zulli L*

*UOC MUPS ACO San Filippo Neri-Roma*

Un biomarker è definito come quella molecola o indicatore di processi patogeni o di risposte ad insulti patogeni o interventi terapeutici, specifico per una data patologia e misurabile. Il biomarker ideale deve essere espresso solo negli affetti e presente in una specifica condizione patologica. A tal punto, il biomarker di infezione non può che essere la identificazione colturale o con tecniche di identificazione genetica e molecolare dell'agente patogeno. (1)

In un setting di urgenza-emergenza, tutte le tecniche di identificazione microbiologica non sono applicabili per i lunghi tempi di esecuzione e realizzazione e per scarsa diffusione sul territorio. Inoltre, l'80% delle colture risultano negative.

La progressiva riduzione dei posti letto, sia di degenza ordinaria sia intensiva, la necessità di dimettere precocemente e in sicurezza, l'allungamento della permanenza di pazienti anche critici in PS ha fatto sì che il medico d'urgenza si trovasse a dover identificare e discriminare tra tutti i pazienti quelli con sospetta infezione sempre più precocemente al fine di indirizzarli al più adeguato livello di cure per migliorarne la sopravvivenza.

Nel 1992 la ACCP ha definito la sepsi come la presenza contemporanea di segni di SIRS (ipertermia o ipotermia; FC >90 bpm; FR>20atti/min o PaCO<32 mmHg; leucocitosi o leucopenia) e presenza di infezione nota o sospetta. (2) La sfida per il medico di urgenza è quella di identificare precocemente questi pazienti per identificarne e stratificarne il rischio clinico al fine di attuare piani terapeutici mirati e precoci. I pazienti con sepsi si giovano di trattamenti precoci e mirati tanto che è stato dimostrato che, ad esempio, un ritardato trasferimento in ICU di pazienti non identificati come potenzialmente evolutivi, determina un peggioramento in termini di sopravvivenza. Questo, probabilmente, perché il trattamento instaurato nel periodo precedente la comparsa di ipossia cellulare e comparsa di insufficienza d'organo risulta più efficace. (3)

In ambito di medicina critica è necessario avvalersi di strumenti semplici, rapidi e diffusi capaci di dare risposte con elevata specificità e sensibilità. Negli ultimi anni sono stati studiati e proposti numerosissimi biomarkers di identificazione precoce di sepsi, ma ciascuno di questi non si è dimostrato essere il biomarker ideale, né quello capace di identificare accuratamente la presenza di infezione.

Tra la miriade di biomarkers presi in considerazione in letteratura, nessuno è stato identificato come unico biomarker capace di identificare i pazienti infetti da quelli non infetti nella miriade di pazienti con segni di SIRS. La spiegazione di ciò si trova nella complessità fisiopatologica del quadro settico. (4-10)

L'insulto causato da un agente infettivo sia esso batterico, virale, fungino o eso/endotossina determina una risposta nell'ospite che dà vita ad una cascata di eventi controbilanciati tra loro che caratterizzano le reazioni a cascata pro e antinfiammatorie, SIRS e CARS rispettivamente.

Un concetto nuovo e più ampio di sepsi rispetto alla riduttiva classificazione del 1992 dell'ACCP, si è fatta largo negli ultimi anni conducendo alla formulazione di uno Scoring System capace di guidare nel sospetto e diagnosi di sepsi. Questo scoringsystem definito con l'acronimo di PIRO (Predisposition Infection Response Organ dysfunction) raccoglie in se tutti i dati necessari a far sospettare la presenza di sepsi e a stratificarne gravità e rischio. (11)

La "R" o risposta ad un insulto da parte di un agente patogeno infettivo, determina una valanga di reazioni a catena con liberazione di mediatori pro e antinfiammatori che determinano l'attivazione e disattivazione di diversi pathways. Tutti questi mediatori possono rappresentare il biomarker identificativo della presenza di un agente infettivo. Si deve anche considerare che questa risposta varia continuamente anche in relazione ad eventuali interventi terapeutici e ciò ne determina una maggiore difficoltà interpretativa.

La "R" della sepsi potrebbe essere paragonata alla sfera celeste con tutte le sue costellazioni che all'arrivo di una noxa si accendono o spengono in continuo rapporto tra loro e in continua mutazione. Questo dà l'idea della complessità della interpretazione di tutto il cosmo con la lettura o la conoscenza di una sola stella o di una sola costellazione.

Probabilmente è a causa di questa complessità che fino ad oggi nessuno dei biomarkers studiati ha acquisito un ruolo unico e indipendente nella identificazione precoce dei pazienti con infezione.

Altro fattore da tener presente è la attivazione diversa della risposta dell'ospite nella sede di infezione rispetto alle altre sedi. La infezione determina due risposte: quella innata mediata da cellule dendritiche, macrofagi tissutali, cellule NK, polimorfonucleati che mira a sopprimere la noxa e stimolare la produzione di mediatori della risposta secondaria; quella acquisita mediata da Linfociti B, T (CD4+ T helper tipo1 produttori di citochine pro-infiammatorie e tipo 2 produttivi di

citochine antinfiammatorie). Diverse attivazioni dei due sistemi di immunità e differenti risposte locali e sistemiche possono dare vita a quadri settici differenti e con diversa evolutività.

Prima di entrare nel vivo dell'elenco di biomarkers maggiormente utilizzati nella diagnosi precoce di sepsi, bisogna, considerare che, mentre nell'ambiente cellulare e tissutale avvengono processi cellulari e biochimici, in superficie si esplicitano gli epifenomeni clinici. Questi epifenomeni sono la clinica del paziente che deve essere considerata un utilissimo biomarker di infezione, surrogato di biomarkers molecolari che la sottendono.

Allargando il concetto di biomarker, non si può non considerare come marcatore di infezione la presenza "P"o predisposizione all'infezione (età, viaggi, immunosoppressione, neoplasie, diabete mellito, etilismo, presenza di cateteri venosi centrali, cateteri vescicali a permanenza, valvole protesiche) e la presenza di caratteri d'allarme per infezione presente.

Il primo biomarker di infezione è rappresentato dalla clinica (anamnesi ed esame obiettivo). La febbre è uno dei migliori biomarker clinici di infezione. La febbre è stimolata a livello ipotalamico dalla stimolazione di molecole quali il TNF (tumornecrosisfactor), le interleuchine 1 e 6, tutte molecole considerate possibili e utili biomarcatori di infezione. Al posto di misurare i singoli marcatori, con specificità bassa per infezione, basterebbe valutare la presenza di febbre come surrogato della loro attivazione. Le caratteristiche specifiche della febbre, inoltre, possono indirizzare sulla natura dell'agente infettivo. Alcuni esempi: febbre continua (polmoniti batteriche e sepsi) febbre remittente (endocardite), febbre intermittente (bisquotidiana (salmonella) quotidiana (accesso/sepsi) quartana (malaria); ondulante (brucellosi); ricorrente (spirochete). La associazione, infine, di sintomi di organo (respiratori, addominali, generali o urinari) può anche indirizzare nella localizzazione di infezione.

In area critica la precocità è fondamentale per migliorare la sopravvivenza dei pazienti pertanto molti studi sono stati condotti per identificare molecole semplici, economiche diffusibili e accurate nella identificazione di sepsi.

Tra queste di seguito le più diffuse e studiate e probabilmente, le maggiormente accurate.

La maggior parte degli studi in letteratura sono stati condotti su campioni esigui e alcuni in studi non clinici.

- La conta dei leucociti: marker aspecifico incapace di distinguere stati infiammatori sistemici da stati settici; non vi è relazione tra il loro incremento e la gravità della noxa o la sua persistenza (nelle fase avanzate di sepsi, infine, va ricordato lo sviluppo di una down regulation della risposta immunitaria sepsi mediata);

- I lattati: frutto della glicolisi anaerobia che si attiva negli stati di ipossia e ipoperfusione tissutale; la loro misurazione e la valutazione della loro clearance correla con la prognosi e l'outcome dei pazienti con sepsi, con la severità di malattia e con la mortalità e con la risposta alla terapia. La base fisiopatologica del ruolo dei lattati nella sepsi sta nel fatto che, se alla base del processo settico, vi sono la ipoperfusione e la ipossia cellulare con danno mitocondriale, allora, la attivazione della via anaerobia del lattato/piruvato ne rappresenta la modificazione molecolare precoce. I lattati diventano dei microparametri di sepsi capaci di correlare con la gravità di malattia meglio dei macroparametri clinico-obiettivi.

- PCR: pentaglobulina della fase acuta prodotta dal fegato; opsonina capace di legare la fosfocolina sulla parete dei batteri e di facilitarne la fagocitosi da parte dei macrofagi e di attivare la via classica del complemento; viene prodotta tra la 4a e l'8a ora dopo l'insulto patogeno e presenta un picco di espressione a 48 h; i valori sierici normali variano da 5 mg a 10 mg/l; è una molecola sensibile, ma aspecifica, che si trova elevata sia in stati infiammatori sia infettivi indistintamente. Il ruolo della PCR in letteratura è molto controverso a causa di studi condotti con diversi cut off che ne impediscono la comparazione e l'analisi. Si è, comunque, dimostrata accurata nel distinguere i casi di SIRS non infetti da quelli infetti, per valori maggiori e nei casi di Polmoniti (da S pneumoniae e Legionella e nelle forme più severe). Nei diversi studi la sensibilità raggiunta è del 94,3% e la specificità di 87,3%. (12-14)

- PCT: pro-ormone peptidico, senza attività endocrina, di produzione epatica e di altri tessuti non endocrini in risposta a noxe infettive; aumenta dopo la 4h e raggiunge il picco a 8-24h dalla noxa (in caso di sospetto clinico e bassi livelli di PCT è utile ripeterne il dosaggio almeno tra la 6a e la 12a ora dalla noxa); incrementa per infezioni batteriche (Gram negativi > Gram positivi); risulta non elevata in caso di infezioni virali o di batteri intracellulari o di infezioni localizzate, i livelli possono risentire della insufficienza renale. (15)

La PCT ha tre ruoli nella sepsi:

1. Ruolo diagnostico (16-17): valori sierici >2 ng/ml sono indicativi di infezione batterica, livelli <0,5 ng/ml di infezione improbabile e valori intermedi possono essere sospetti per infezione o soltanto il risultato di una misurazione troppo precoce. In letteratura non vi è un giudizio univoco sul ruolo diagnostico della PCT nelle infezioni e questo a causa della eterogeneità dei cut off utilizzati e sulla campionatura con meno di 200 pazienti testati; studi contrastanti affermano che

la PCT rappresenta un buon marker diagnostico di infezione e superiore alla PCR da una parte e dall'altra che non riesce a distinguere gli stati di sepsi dagli stati di SIRS senza infezione nei pazienti critici. Nonostante questo nelle linee guida della American College of Critical Care Medicine and Infectious Diseases Society of America la PCT è stata introdotta come biomarker di diagnosi di infezione con livello di evidenza 2 (18)

2. Ruolo prognostico: indicatore indipendente di sopravvivenza a 90 giorni dalla ammissione in terapia intensiva per pazienti con sepsi. (19)

3. Ruolo di guida alla terapia antibiotica: nello studio PRORATA è stato dimostrato come l'utilizzo della PCT come guida per la somministrazione della terapia antibiotica abbia ridotto la esposizione ad antibiotici senza un peggioramento dell'outcome (20)

I dati a disposizione fino ad oggi permettono di dimostrare che la PCT rispetto alla PCR ha maggiore sensibilità e specificità nel distinguere stati di sepsi da stati di SIRS non infetti, nella distinzione tra infezione batterica e virale e ha un maggior valore predittivo negativo. (21)

- suPAR: Forma solubile del uPAR (recettore di membrana implicato nel clivaggio e attivazione del plasminogeno); non ha polimorfismi genici; si ottiene in circa 2h, è una molecola molto stabile anche se risente della emolisi del campione di sangue; il suo valore normale non supera i 4 ng/ml e presenta piccole differenze tra uomini e donne. (22-23)

- TREM1 (Receptor Expressed on Myeloid Cells (TREM-1): appartiene alla superfamiglia delle immunoglobuline è espresso nelle cellule mieloidi (neutrofili e monociti maturi); amplifica la risposta infiammatoria acuta contro agenti microbici agendo sinergicamente con altri recettori per prodotti microbici: Toll-like Receptors (TLRs) ed Nod-like Receptors (NLRs); viene prodotto e up-regolato se vi è la esposizione delle cellule mieloidi al LPS o altre componenti microbiche sia batteriche che fungine. TREM-1 è altamente espresso nei fagociti che si accumulano nelle zone infiammate, ma solo se l'infiammazione è causata da infezione fungina o batterica, non in quelle zone infiammate, ma non infette. Esiste una forma solubile (sTREM-1) dosabile nei liquidi biologici. Livelli plasmatici di sTREM-1 superiori a 60 ng/ml sembrano essere più accurati di qualsiasi altro dato clinico o di laboratorio nell'identificare i pazienti con un'infezione in corso. Inoltre, la valutazione dei livelli plasmatici in corso di terapia per sepsi sembrerebbe avere un significato prognostico. (24)

- Citochine (IL6 e TNF): Mediatori dell'infiammazione prodotti da cellule della immunità innata durante la risposta rapida al contatto con LPS o molecole batteriche o altre noxe. Promuovono la febbre, la attivazione dei neutrofili, la attivazione della fagocitosi, la produzione di PGE2. Rappresentano un buon segnale, ma per la loro cinetica, molto fugace. L'identificazione della sede di infezione sospetta o presunta si può, infine, ottenere con l'utilizzo di un altro "biomarker" in senso allargato del termine o indicatore del processo patogeno alla base del quadro di sepsi, la ecografia FAST. (25) È una ecografia mirata effettuata a letto del malato per rispondere con la dicotomia si/no a quesiti clinici semplici. Essa è facilmente eseguibile, diffusa, ripetibile, economica e goal-directed capace di identificare la fonte di infezione ed eventualmente anche coadiuvarne la rimozione (vedi drenaggio di ascessi).

Si potrebbe concludere che ad oggi la complessità del quadro clinico della sepsi è tale che un singolo biomarker non può raggiungere una accuratezza diagnostico-prognostica sufficiente.

I singoli biomarker se associati in pannelli diagnostici aumentano la loro accuratezza diagnostica. (26-27) Ad oggi, la valutazione clinica come surrogato di substrati biomolecolari, associata al dosaggio di globuli bianchi, PCR, PCT e lattati, su PAR e TREM1, supportati dalla visualizzazione diretta di possibili fonti infettive con la ecografia FAST a letto del paziente e goal-directed, potrebbe rappresentare una valida arma diagnostica precoce di infezione.

## Bibliografia

1. Muller C, Muller B, Perruchoud AP. Biomarkers: past, present and future. Swiss med wkly 2008; 138(15-16): 225-229.
2. American College Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine Consensus Conference. Crit Care Med 1992; 706 (6): 864-874.
3. Kennedy, Joyce N, Howell MD et al. Identifying Infected Emergency Department Patients Admitted to the Hospital Ward at Risk of Clinical Deterioration and Intensive Care Unit Transfer. Academic Emergency Medicine 2010; 17: 1080-1085.

4. Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *CharalamposPierakos. Critil Care* 2010; 14: R15.
5. Vaschetto R, Protti A. Biomarkers of sepsis in long-term critically ill patients. *Minerva anesthesiol* 2010; 76 (10): 771-772.
6. Salluh JI, Pova P. Biomarkers as end points in clinical trials of severe sepsis: a garden of forking paths. *Crit Care Med* 2010; 38(8): 1685-1694.
7. Anderson R, Schmidt R. Clinical biomarkers in sepsis. *Front Biosci* 2010; 2: 504-520.
8. ChanT, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev MolDiagn.* 2011;11 (5): 487-496.
9. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: Diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29(4):591-603.
10. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008; 15 (6):581-587.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC at al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4):1250-6.
12. Jansenat TC, van Bomme J, Schoonderbeek FJ et al. Early Lactate-Guided Therapy In Intensive Care Unit Patients: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. Lactate Study Group *Am J RespirCrit Care Med* 2010; 182(6): 752-761.
13. Tsalik EI, Jagggers LB, Glickman SW, at al. Discriminative value of inflammatory Biomarkers for suspected sepsis. *J emerg Med* 2012;43(1):97-106.
14. BMJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. 2005; 331: 26.
15. Luna CM. C-Reactive Protein in Pneumonia: Let Me Try Again. *Chest* 2004; 125: 1192-1195.
16. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *AgainCrit Care Med* 2006;34 (7): 1996-2003.
17. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7(3): 210-217.
18. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J AntimicrobChemother* 2011; 66 Suppl 2: 1133-1140.
19. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2596-2602.
20. PRORATA trial *Lacet* 2010
21. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1737-1741.
22. Koch, Voigt S, Kruschinski C et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2011; 15: R63.
23. Kristian K, Jesper Eugen-Olsen, at al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-typeplasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical Care* 2007;11: R38.
24. Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(1): 38-46.
25. Moore&Copel. Point Of Care Ultrasonography. *NEJM.* 2011; 364: 749-757.
26. Shuetz P, Crhrst Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic ad prognostic accuracy in systemic infection. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 578-585.
27. Spapen HD, Hachimi-Idrissi S, Corne L, Huyghens LP. Diagnostic markers of sepsis in the emergency department. *Acta Clin Belg* 2006; 61(3): 138-142.

## LA TERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI

*Pistella E*

*UOC Medicina Interna- Ospedale M.G. Vannini*

Nonostante i progressi compiuti nella terapia medica nelle ultime tre decadi, la mortalità per la sepsi severa e lo shock settico rimane elevata, superando il 30% in alcuni studi. Il ritardo nella diagnosi e nella istituzione di una terapia antibiotica appropriata sono stati associati con una maggiore mortalità.

L'ultima revisione delle linee guida della "Surviving Sepsis Campaign"(2008) raccomanda che la terapia antibiotica sia iniziata il prima possibile ed entro un'ora dal riconoscimento di uno shock settico o di un quadro di sepsi severa. Un regime antibiotico iniziale non tempestivo ed inappropriato conduce ad un fallimento clinico ed ad una cattiva prognosi per il paziente. Mancando, in tempi decisionali così rapidi, una diagnosi microbiologica, occorrerà scegliere un antibiotico ad ampio spettro, cercando di identificare in primo luogo la fonte dell'infezione alla base della sepsi, che può essere più o meno evidente, ed i germi più frequentemente coinvolti nella patogenesi. Fondamentale è la valutazione del rischio infettivo del singolo paziente, identificandone chiaramente la provenienza (comunità; ospedale; struttura di lungo-degenza medicalizzate), valutandone le comorbidità, le terapie mediche in atto o pregresse, eventuali recenti procedure invasive, presenza di corpi estranei o devices. Tutti questi dati infatti sono essenziali nell'identificare una predisposizione ad alcuni tipi di infezione o ad alcuni germi, ed all'acquisizione di patogeni multi antibiotico resistenti.

Le resistenze batteriche agli antibiotici creano un problema rilevante nella scelta della terapia empirica.

In particolare nelle infezioni nosocomiali e nelle cosiddette infezioni legate all'assistenza (health care associated – infections) sono sempre più spesso coinvolti Stafilococchi resistenti alla meticillina, batteri Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL), Gram negativi resistenti ai carbapenemici, che precludono l'efficacia della maggior parte delle classi antibiotiche, anche ad ampio spettro, e riportano spesso a scenari pre-antibiotici.

La percentuale crescente di isolati multi antibiotico resistenti porta spesso alla istituzione di regimi antimicrobici basati sull'associazione di più antibiotici ad ampio spettro, che può perpetuare il ciclo di selezione di resistenze e causare un notevole impatto economico.

E' quindi fondamentale impostare regimi di terapia empirica sulla base di dati epidemiologici locali, conoscendo la realtà locale della diffusione di resistenze nella comunità, negli ospedali e nelle strutture di lungo-degenza. Inoltre, anche nelle strutture deputate all'emergenza, occorre tenere a mente l'importanza della diagnosi microbiologica, cercando di ottenere campioni per esami microbiologici prima dell'inizio dell'antibiotico; l'identificazione del germe patogeno ed il suo antibiogramma permetteranno di attuare la de-escalation therapy, mirando ed eventualmente restringendo lo spettro d'azione sul germe isolato, cercando così di limitare le conseguenze di un eccessivo e non necessario impiego di alcune classi antibiotiche.

La terapia della sepsi severa e dello shock settico non si fonda unicamente sugli antibiotici, ma spesso richiede il drenaggio, chirurgico o con approccio radiologico-interventistico, della fonte di infezione; qualora infatti non venga decapitato il focus della sepsi, la terapia antibiotica ed anche il supporto terapeutico emodinamico risulteranno inefficaci.

L'impiego di protocolli per una diagnosi e una gestione rapida e razionale della sepsi severa e dello shock settico è auspicabile; tuttavia non si deve prescindere dalla valutazione clinica del singolo paziente, con l'identificazione del suo rischio infettivo, che guiderà verso la scelta di una terapia empirica adeguata. Infine, nella scelta della terapia antibiotica, oltre all'efficacia ed alla tollerabilità per il paziente, occorrerà considerarne l'impatto epidemiologico, cercando, se possibile, di limitare l'impiego di classi che costituiscono l'unica chance terapeutica per molte infezioni da germi multiantibiotico-resistenti.

## EMERSIONE E RI-EMERSIONE DELLE ZONOSI. CONTESTO E CONSEGUENZE

*Sala V, De Faveri E*

*Dipartimento di Scienze Animali e Sanità Pubblica – Università degli Studi di Milano*

### Riassunto

Le zoonosi sono state e sono ancora considerate soltanto come un "problema veterinario". Invece, la lettura delle emergenze, riemergenze e persistenze zoonosiche è più facilmente comprensibile nel contesto del "confronto" patogeno-animale-uomo. Alle proprietà di espressione dell'agente patogeno sono state correlate tre interfacce: uomo-ambiente, animale-ambiente e uomo-animale. Animali e uomo, possono essere indifferentemente serbatoi o vettori degli agenti patogeni, mentre le interfacce possono amplificare l'impatto clinico in tutte le specie coinvolte. L'andamento delle malattie è sovrapponibile negli animali e nell'uomo per infezione, clinica e controllo; perciò, questo "modello epidemiologico" può essere la chiave per una lettura aggiornata delle malattie infettive dell'uomo e degli animali. Gli interventi di controllo e prevenzione dovrebbero realizzarsi in un ambito interdisciplinare, senza separare il settore medico da quello veterinario e tenendo conto che l'attività patogena dei microrganismi è indipendente dalla specie; infine, se sanità pubblica e sanità pubblica veterinaria sono strettamente connesse, conoscenze e informazioni possono essere messe in comune e utilizzate a reciproco vantaggio.

### Summary

Zoonoses have been and are still considered only as a "veterinary problem." Instead, the understanding of the emergencies, re-emergencies and of the zoonotic persistence is more easily understood in the context of "fighting" among pathogens, animals and man. The expression properties of the pathogens are related with three interfaces: human-environment, environment-animal and animal-man. Animals and man can be either reservoirs or vectors of pathogens, while interfaces can amplify the clinical impact in all the species involved. The disease trend is similar in animals and humans for infection, clinical and control. So, this "epidemiological model" may be the key to an "updated" interpretation of the infectious diseases involving humans and animals. Control and prevention should be carried out in an interdisciplinary context, without separating the medical from the vet and taking into account that the activity of pathogenic microorganisms is independent from the animal species. Finally, if public health and veterinary public health are closely linked, knowledge and information can be pooled and used for mutual benefit.

### Introduzione

Per molti anni, abbiamo considerato le malattie infettive come un confronto, talvolta impari, tra due sistemi biologici a diversa complessità: da una parte, i microrganismi patogeni, con le loro caratteristiche di sopravvivenza, infettività e patogenicità, dall'altra, l'uomo e/o gli animali, contraddistinti da un equilibrio omeostatico nel quale la capacità immunitaria costituiva è spesso lo snodo cruciale delle possibilità di sopravvivenza. Questi concetti "basilari" dell'infettivologia sono stati trasferiti, apparentemente senza modificazione alcuna, sullo studio e sulla comprensione delle zoonosi, spesso considerate solo un "problema veterinario".

Con il passare del tempo e grazie soprattutto al perfezionamento degli studi epidemiologici, sono state ritenute qualificanti anche le situazioni nelle quali il "confronto" patogeno-animale-uomo aveva luogo; così, emergenze, riemergenze e persistenze delle malattie zoonosiche sono divenute più facilmente comprensibili, perché alle proprietà di espressione dell'agente patogeno sono state correlate tre interfacce:

- Interfaccia uomo-ambiente, nella quale le abitudini comportamentali legate allo stile di vita delle persone, al loro stato di salute e al livello economico si confrontano con l'ambiente urbanizzato, nel quale ecologia delle popolazioni animali e igiene ambientale determinano i livelli di sopravvivenza e mantenimento dei patogeni.
- Interfaccia animale-ambiente, tipica della zootecnia intensiva, nella quale popolazioni animali molto numerose sono soggette alle influenze dell'ambiente di allevamento e modificano con la loro presenza quello circostante; inoltre, alcune specie selvatiche hanno modificato le loro abitudini, fungendo da potenziali vettori per l'uomo e gli animali domestici: si pensi ai gabbiani, oggi presenti in ambito urbano anche in città non costiere.
- Interfaccia uomo-animale, logicamente correlata alle infezioni zoonosiche, ma enormemente potenziata, in termini di contatti infettanti, dalla densità urbana degli animali d'affezione e da quella tipica della zootecnia intensiva.

In questa logica, tanto gli animali quanto l'uomo, possono essere indifferentemente serbatoi o vettori degli agenti patogeni, in questo facilitati da spostamenti sempre più semplici e frequenti da una parte all'altra del mondo; così, anche le distanze territoriali non sono più barriere efficaci contro la diffusione e il contenimento delle malattie e le interfacce possono in tempi brevi, amplificare la loro rilevanza epidemiologica.

Inoltre, l'interdipendenza economica tra i Paesi è drammaticamente aumentata e l'instabilità dei mercati, caratterizzata dalla variabilità dei prezzi, ha modificato i modelli di consumo: il commercio internazionale degli animali e dei loro prodotti è consistentemente aumentato negli ultimi dieci anni e sistemi che producono a costi contenuti, ma anche a basso livello sanitario, sono entrati a pieno titolo nell'economia del mercato "globale". Di fatto, la variabilità nelle forniture in un sistema di produzione alimentare molto competitivo e sempre più mobile, ha contribuito alla diffusione di patologie zoonosiche, in precedenza confinate in determinate aree geografiche.

L'effetto della globalizzazione e la facilità dei trasporti hanno portato a un aumento imponente della movimentazione degli animali, e a un incremento del consumo dei prodotti di origine animale, unitamente alla possibilità di spostamento dell'uomo in luoghi anche molto lontani in tempi rapidissimi; ai sicuri effetti positivi di quest'aspetto della modernizzazione si associa, inevitabilmente, anche l'effetto negativo e certamente non voluto dello scambio di patogeni e loro diffusione.

Le stesse considerazioni possono essere fatte anche per la commercializzazione degli animali selvatici ed esotici; sempre più specie diverse sono importate per essere utilizzate nei parchi zoologici o come animali da compagnia "alternativi" a quelli normalmente considerati d'affezione.

Per alcune specie protette, le importazioni sono state rigidamente disciplinate, ma si è purtroppo presentato, in misura crescente, il problema del commercio illegale che, proprio perché tale, non garantisce alcun livello sanitario; queste pratiche, oltre ad avere evidenti implicazioni sul benessere animale, sono un rischio concreto per la salute umana-animale e la sicurezza sociale. Nonostante tutto ciò, gran parte dei casi clinici di zoonosi con quest'origine sono riportabili alla fauna selvatica legalmente importata.

Quando una zoonosi compare per la prima volta o riemerge, la sua diffusione può essere favorita dagli spostamenti nelle e tra le popolazioni umane e animali; i crescenti flussi migratori, definiti anche "re-insediamenti a lungo termine", permettono probabilmente la diffusione delle malattie che hanno un periodo protratto di latenza o contagiosità, mentre la mobilità "turistica" o "di lavoro" a breve termine diffonde rapidamente le infezioni e provoca forme cliniche che, nella maggior parte dei casi, si risolvono in tempi brevi.

È tuttavia anche possibile che soprattutto i viaggiatori per lavoro, a maggior ragione se "ripetitivi" in termini di destinazioni, possano fungere da semplici vettori "di trasferimento" delle infezioni.

L'esposizione delle popolazioni umane al contatto con animali e quindi con le infezioni zoonosiche potenzialmente trasmesse si differenzia radicalmente nelle aree urbane e in quelle rurali; mentre in queste ultime il rischio si connota per l'esposizione professionale ed eventualmente per la trasmissione da parte dei lavoratori ai familiari a contatto, nell'ambito urbano si realizzano diversi e sempre nuovi cicli epidemiologici "di commistione" tra due popolazioni numerose e in costante espansione: quella umana e quella animale, costituita dalle specie d'affezione e da quelle sinantropiche.

Inoltre, l'aumento del flusso globale di persone, merci, prodotti alimentari, animali domestici e selvatici, non può che influire sul "traffico microbico", anch'esso globalizzato e connesso all'insorgenza di "zoonosi emergenti" virali, batteriche e parassitarie.

I nuovi modelli di sfruttamento hanno intensificato le pratiche agricole e zootecniche, spesso applicando interventi dissennati di deforestazione e provocando alterazioni dei suoli e delle acque, ma anche "sconfinamenti" degli agenti patogeni in precedenza circoscritti alla fauna selvatica; tutto ciò ha contribuito alla trasmissione dei patogeni tra specie diverse e pienamente recettive e all'emersione di malattie epidemiche per l'uomo e gli animali.

Valga come esempio la modificazione ambientale dovuta alla proliferazione di cantieri edili, soprattutto a sfondo turistico, in aree e luoghi prima inesplorati, che ha determinato un aumento dei casi di febbre Dengue per le maggiori possibilità di contatto di gruppi umani con la zanzara *Aedes aegypti*, agente vettore del virus.

Nuove e sempre diverse tipologie di rischio per il consumatore derivano dal vasto ambito delle tossinfezioni alimentari (basti pensare alla diversificazione connessa a settori del "fast-food" o dei cibi pre-cotti per la ristorazione), correlate all'ambito agro-alimentare, per il tramite dell'industria per la trasformazione e preparazione degli alimenti di origine animale; l'intera filiera produttiva va, infatti, considerata in tutti i suoi aspetti, compresa la produzione delle materie prime per l'alimentazione degli animali, a loro volta destinati al sostentamento delle popolazioni umane: "Siamo ciò che mangiamo" è un assioma sempre valido.

Molti di questi problemi sono direttamente dipendenti dalla massimizzazione dei sistemi di allevamento e da un mercato che, sempre in espansione, cerca continuamente nuove e più favorevoli occasioni commerciali in Paesi che garantiscono materie prime a basso costo, ma che non sempre forniscono le necessarie garanzie dal punto di vista sanitario.

Infine, nei Paesi a zootecnia "progredita", la produzione intensiva, le condizioni igieniche talvolta insufficienti e l'affollamento degli animali hanno determinato la pianificazione dell'uso degli antibiotici e, di riflesso, la selezione dei microrganismi antibiotico-resistenti, che rappresentano l'attualità dell'emergenza sanitaria.

Diverse ricerche, condotte in collaborazione da sociologi, medici e veterinari hanno di volta in volta proposto diversi fattori sociali e culturali, più che virtualmente associabili all'insorgenza di malattie zoonosiche; in primo luogo, i già citati cambiamenti demografici fanno riferimento a spostamenti mai visti di popolazioni, che hanno costituito una società multirazziale, con diverse culture, ma anche differenti abitudini alimentari.

Queste sono sempre più variate, perché influenzate da cultura, religione e ruolo sociale delle persone di "nuovo ingresso" nelle società almeno formalmente "progredite"; il sapore (inteso come gradimento) è un fenomeno culturale che influenza la preparazione degli alimenti. Nuovi cibi, preparati secondo usi differenti, sono entrati anche nelle abitudini di popolazioni che prima non ne consumavano e questo rappresenta un ulteriore potenziale rischio zoonosico, avendo aumentato in modo indiretto la richiesta di prodotti di origine animale importati da paesi anche extracomunitari.

Si pensi, ad esempio, alle macellazioni rituali, durante le quali non è sempre agevole applicare le procedure ispettive di legge, alle preparazioni cotte miste (come il kebab) o ancora al consumo di carne cruda o di pesce (come nel caso del sushi) che possono obiettivamente facilitare la permanenza e la diffusione di agenti zoonosici, soprattutto di natura parassitaria.

Popolarità e diffusione degli animali da compagnia sono fenomeni culturali soggetti alle congiunture sociali ed economiche; in pochi casi, si tratta di specie allevate per esposizioni, lavoro o vendita e perciò soggette a svariati contatti e frequenti spostamenti, più spesso si tratta di animali per i quali gli esseri umani sviluppano un rapporto socio-affettivo che va ben oltre il concetto di valore economico.

Cani e gatti sono ovviamente quelli più diffusi (nel 63% delle case americane è presente almeno un cane o un gatto) e dalla loro presenza derivano benefici effetti sulla salute fisica e mentale delle persone, sia nella quotidianità (aumento della motricità degli anziani o supporto emotivo nelle solitudini), sia in ambiti definiti "co-terapeutici", come la zooterapia (o pet therapy); in questi casi, la presenza dell'animale permette di stabilire un canale di comunicazione attiva tra il paziente e il medico, con la mediazione dell'animale, il cui stato sanitario è un requisito importante, soprattutto per le categorie umane potenzialmente immuno-compromesse, come bambini, anziani e immunodepressi (HIV e trattamenti antiblastici).

Molte zoonosi persistenti si mantengono ciclicamente attive e ancora potenzialmente pericolose per la salute pubblica, nonostante tutti i piani di sorveglianza; nel 2011 e per la prima volta in Europa, la prevalenza della Campilobacteriosi ha superato quella della Salmonellosi; anche questo è un "costo indiretto" della crisi economica: *Campylobacter jejuni* proviene principalmente dalle carni di pollo, il cui consumo è aumentato in tutto il mondo nelle contingenze attuali, per il minor costo sul mercato e a discapito di altre fonti proteiche più costose.

#### Le zoonosi emergenti

La definizione: "A zoonosis that is newly recognized or newly evolved, or that has occurred previously but shows an increase in incidence or expansion in geographical, host or vector range", riconosciuta e adottata in campo internazionale, rileva come non sia più possibile limitare il concetto di "zoonosi emergenti" alle sole malattie provenienti dalle aree tropicali o in via di sviluppo, né tanto meno sottovalutarne le potenzialità diffusive.

Infatti, i dati più aggiornati dimostrano che le malattie zoonosiche stanno comparando proprio nei Paesi più industrializzati, determinando nuovi problemi o facendo riemergere, con connotazioni epidemiologiche diverse, infezioni considerate troppo presto debellate; dove la concentrazione della popolazione ha realizzato le condizioni ambientali favorevoli, i microrganismi hanno trovato nuove possibilità di emersione, come in America settentrionale e in Europa.

Emersione e ricomparsa delle malattie zoonosiche possono causare danni in rapporto al livello di morbilità e mortalità tra gli animali destinati alla produzione di alimenti; gli interventi di risanamento, per prevenire, contenere e debellare la malattia sono sempre istituzionalmente legati alla struttura veterinaria pubblica, nazionale e internazionale. Essi comprendono in primo luogo le indispensabili indagini epidemiologiche, in seguito l'attivazione dei sistemi di quarantena e

sorveglianza sanitaria e, infine, gli indennizzi per la compensazione delle perdite sotto forma di abbattimenti coatti e mancate produzioni.

Nei Paesi sottosviluppati, e in minor misura in quelli emergenti, la struttura veterinaria è tanto più insufficiente, quanto più la produzione agro-alimentare è destinata a soddisfare l'economia locale; solo quelli che hanno guadagnato l'accesso al mercato dell'esportazione, hanno corrispondentemente dovuto potenziare le infrastrutture veterinarie per soddisfare le richieste dei Paesi importatori.

In questo modo sono state riconosciute malattie nuove o già note in aree in precedenza non tracciate, ed è migliorato anche il disegno epidemiologico globale di diverse zoonosi; situazioni completamente dissonanti rispetto a questa impostazione si verificano invece in caso di cambiamenti politici repentini (colpi di stato) o durante conflitti tra Paesi vicini.

L'impatto economico di una malattia zoonosica dipende quindi da diversi fattori, ma la percezione della sua effettiva gravità, spesso fuorviata da un'informazione tutt'altro che corretta e competente, determina talvolta una risposta sociale sproporzionata, comunque tale da interferire sul mercato delle derrate alimentari di origine animale (si pensi alla crisi del settore avicolo per l'eccesso di allarmismo nei confronti dell'influenza aviaria).

#### Le prospettive interdisciplinari

Diffusione e clinica delle malattie zoonosiche negli animali e nell'uomo sono temporalmente e quantitativamente sovrapponibili per modalità d'esposizione, evoluzione sintomatologica e interventi di controllo; perciò, questo "modello epidemiologico" potrebbe rappresentare la chiave per una lettura aggiornata delle malattie infettive dell'uomo e degli animali.

Nell'uomo, la mortalità riportabile alle zoonosi emergenti è relativamente bassa, soprattutto se confrontata con quella di altre malattie infettive; anzi, si può dire che in nessuna delle emersioni recenti sono stati osservati tassi di mortalità particolarmente elevati, ma l'impatto non misura solo con il numero d'infezioni o con la mortalità.

Sipensi, ad esempio, ai danni economici e sociali, che l'influenza aviaria ha provocato alle produzioni avicole locali, anche nei Paesi dove non ci sono stati focolai; si consideri poi la riduzione dei movimenti commerciali e turistici da e per le zone maggiormente colpite, con conseguenze economiche talmente gravi a livello sociale da mettere a repentaglio l'equilibrio politico.

Per essere efficace in una situazione siffatta, qualsiasi intervento di controllo e prevenzione dovrebbe realizzarsi in un ambito concretamente interdisciplinare, senza separare il settore medico da quello veterinario e tenendo conto che l'attività patogena dei microrganismi è indipendente dalla specie; se sanità pubblica e sanità pubblica veterinaria sono strettamente connesse, conoscenze e informazioni possono essere messe in comune e utilizzate a reciproco vantaggio.

Che si parli di zoonosi emergenti o riemergenti, l'infettivologia comparata può essere, soprattutto in ambito epidemiologico e diagnostico la "nuova frontiera" della Sanità Pubblica e la prevenzione attraverso l'analisi del rischio è destinata a diventare un credo comune; essa può comprendere i diversi aspetti del rapporto animale-uomo-alimento di origine animale nell'ambito urbano, ma anche il rischio professionale in quelli della produzione primaria e secondaria, facendo base operativa su un interscambio d'informazioni diagnostiche e cliniche continuamente aggiornate.

**Bibliografia**

1. Brown C. Emerging zoonoses and pathogens of public health significance – an overview. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2004; 23(2): 435-442.
2. Capua I, Alexander DJ. Ecology, epidemiology and human health implications of avian influenza viruses: Why do we need to share genetic data? *Zoonoses. Public Health* 2008; 55(1): 2-15.
3. Colwell RR. Global climate and infectious disease: The cholera paradigm. *Science.* 1996;274(5295):2025-2031.
4. Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife—Threats to biodiversity and human health. *Science* 2000; 287(5452):443-449.
5. Delgado CL. Rising consumption of meat and milk in developing countries has created a new food revolution. *J. Nutr.* 2003; 133 (11):3907S-3910S.
6. Keusch GT, Pappaioanou M, González MC, et al. *Sustaining Global Surveillance and Response to Emerging Zoonotic Diseases.* The National Academies Press, Washington, DC (USA), 2009.
7. Mayer JD. Geography, ecology and emerging infectious diseases. *Soc. Sci. Med.* 2000; 50(7-8): 937-952.
8. Macpherson CNL. Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses. *Int. J. Parasitol.* 2005; 35(11-12):1319-1331.
9. Pickering LK, Marano N, Bocchini JA, Angulo FJ. Exposure to non-traditional pets at home and to animals in public settings: Risks to children. *Pediatrics* 2008; 122(4):876-886.
10. Slingenbergh J, Gilbert M, de Balogh K, Wint W. Ecological sources of zoonotic diseases. *Rev. Sci. Tech.* 2004; 23(2):467-484.
11. Smith KF, Behrens M, Schloegel LM, et al. Ecology. Reducing the risks of the wildlife trade. *Science* 2009; 324(5927):594-595.
12. Steinfeld H. The livestock revolution: A global veterinary mission. *Vet.Parasitol.* 2004;125(1-2):19-40.
13. Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11(12):1822-1827.

## LA GOLDEN HOUR DELLA SEPSI

Monti M,<sup>o</sup> Filippucci M,<sup>^</sup> Vincentelli GM\*

<sup>o</sup>Dirigente medico Area Critica AUSL Umbria 2

<sup>^</sup>I.P. Area Critica AUSL Umbria 2

\*Responsabile Breve Osservazione San Giovanni Calibita Fatebenefratelli

### Abstract

La sepsi severa e lo shock settico sono entità nosologiche fra loro strettamente correlate che si caratterizzano per l'elevata mortalità se non prontamente riconosciute e trattate in modo efficace; si stimano quotidianamente nel mondo 1400 persone decedute per causa della sepsi, la cui pericolosità, comprendendo le complicanze ad essa correlate è, in termini percentuali, paragonabile a quella dell'infarto miocardio acuto (Figura 1). La precoce instaurazione di una terapia efficace, comprensiva di antibiotico terapia e necessaria terapia di supporto, è direttamente correlata con una migliore sopravvivenza del paziente con sepsi o con shock settico.

Riveste sempre attualità il lavoro di Rivers e coll., che per primo hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza a 28 giorni dei pazienti con sepsi severa e shock settico trattati tramite l'applicazione delle "early goal directed therapies" (EGDT).

Per tale motivo è fondamentale formulare correttamente e precocemente la diagnosi di sepsi e considerare sempre il paziente "critico", quindi meritevole di un livello di cura sub intensivo o intensivo, prima che venga oltrepassato il limite tra insorgenza di ipossia cellulare e comparsa di danno d'organo, lasso di tempo in cui si ha la migliore risposta terapeutica circa la riduzione della mortalità.

Il medico d'urgenza in particolar modo deve acquisire sempre più competenze in quanto la sepsi coinvolge quasi tutti i campi specialistici (da cui la trasposizione di un noto aforisma: studia la sepsi ed imparerai la medicina d'urgenza) e collaborare attivamente con lo specialista rianimatore per una corretta gestione del paziente, anche in termini di controllo delle vie aeree, posizionamento di accesso venoso centrale o altre manovre invasive.

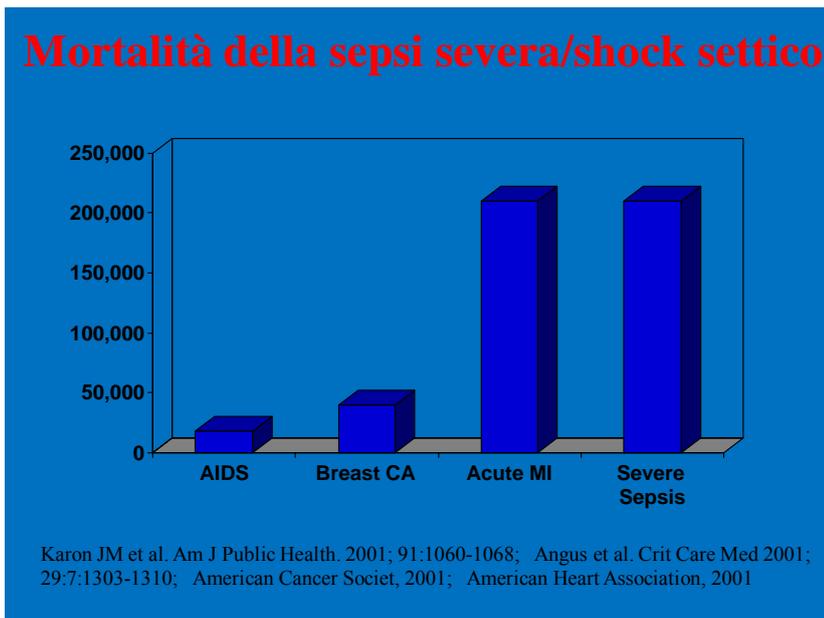
Gli strumenti che il medico di Pronto Soccorso ha a disposizione per riconoscere la patologia devono essere prevalentemente clinici e molto mirati in quanto la diagnosi va effettuata rapidamente avvalendosi della radiologia tradizionale, dell'emogasanalisi e degli esami di laboratorio; nel contempo è estremamente importante identificare, con sufficiente precisione, il "focus" che ha originato la sepsi ed il patogeno verso cui rivolgere la terapia antibiotica. Nonostante infatti sia possibile eseguire innumerevoli prelievi colturali (da praticamente tutti i siti dell'organismo) l'antibiotico terapia va iniziata repentinamente, prima che i risultati di essi siano disponibili.

Tutti i pazienti vanno immediatamente trattati e monitorati secondo le correnti linee guida, conformemente al concetto della "golden hour".

### Review

E' stato dimostrato che esiste una grande variabilità nella gestione della sepsi nei dipartimenti di emergenza di tutto il mondo e di conseguenza nell'utilizzo di linee guida largamente accettate (1). In questo articolo vogliamo approfondire due aspetti ben precisi: la corretta diagnosi di sepsi (in base ai criteri SIRS) nel dipartimento di emergenza e, in secondo luogo, l'appropriatezza dei trattamenti intrapresi entro le "golden hours" dopo il ricovero del paziente in OBI o in Medicina d'Urgenza ovvero in altro reparto di cure intensive.

Fig. 1 - 750.000 americani si ammalano di sepsi annualmente

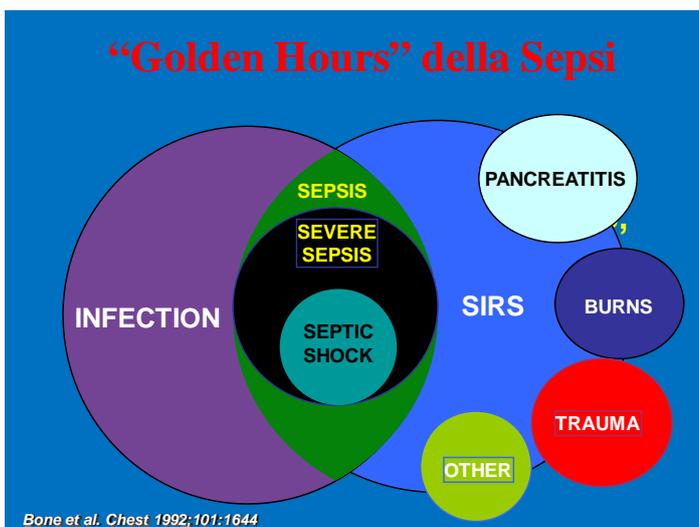


La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), la sepsi, la sepsi grave e lo shock settico sono definiti e classificati lungo un continuum di gravità graduata, con una mortalità che varia dal 10% al 15% in caso di sepsi sino al 54% in caso di shock settico (2) (Figura 2).

Con il termine SIRS si descrive una disregolazione della risposta infiammatoria sistemica che può verificarsi in seguito ad una varietà di insulti fisiologici ed è caratterizzata dalla presenza di almeno due tra i seguenti parametri: temperatura superiore a 38,5 ° C o inferiore a 35 ° C, frequenza cardiaca superiore a 90 battiti al minuti, frequenza respiratoria superiore a 20 respiri al minuto, globuli bianchi (WBC) con conteggio superiore a 12 x 10<sup>9</sup> cellule/ L.

Importante ricordare che la SIRS, diversamente dalla sepsi, può derivare anche da condizioni non infettive (3, 4).

Fig. 2



Quando un paziente con SIRS presenta un focus infettivo o sospetto infettivo (come una infezione delle vie urinarie o respiratorie), possiamo affermare di essere in presenza di una condizione di sepsi (6).

Quindi si tenta di determinare il sito di infezione, esaminando il paziente attraverso sintomi e segni clinici di infezione localizzata, come ad esempio tosse nelle infezioni delle vie respiratorie) (4).

Dopo aver identificato una condizione di sepsi probabile o accertata, si deve prendere in considerazione, nell'ambito della stratificazione del rischio clinico e delle scelte terapeutiche, l'eventuale presenza di danno d'organo, che rappresenta il discriminante principale tra le condizioni di sepsi semplice e quelle di sepsi severa/shock settico .

Nella Tabella 1 sono elencati i principali parametri che devono essere presi in considerazione, in caso di sepsi, secondo gli strumenti di screening proposti dalla SSC e da review più recenti che hanno ripreso l'argomento.(7)

Tab. 1

## "Golden Hours" della Sepsi

- pressione sistolica < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg o riduzione della PAS  $\geq$  40 mmHg dal valore usuale
- Bilirubina  $\geq$  2 mg/dl
- aree di cute mazzata
- tempo di riempimento capillare  $\geq$  3 secondi
- produzione di urina < 0,5 mL/kg/ora per almeno 2 ore o creatinemia  $\geq$  2 mg/dl
- lattato > 2 mmol/L;
- brusca alterazione dello stato mentale o anomalie elettroencefalografiche
- coagulopatia o conta piastrinica < 100000/ml
- lesione polmonare acuta/ARDS
- disfunzione cardiaca (ecocardiogramma)

Ferrer et al JAMA 2008;299:2294-2303

Il tasso di mortalità per sepsi grave varia dal 17% al 20% (2).

Lo shock settico ha un tasso di mortalità addirittura superiore a quello della sepsi grave, ed è definito come sepsi associato ad almeno uno dei seguenti criteri: PAS media inferiore a 60mmHg nonostante un'adeguata reintegrazione di liquidi, o mantenimento della pressione arteriosa sistemica media superiore a 60 mmHg oppure richiede trattamento con dopamina > 5 mcg / kg / min, norepinefrina <0,25 mcg / kg / min, o epinefrina <0,25 mcg / kg / min. Lo shock settico può anche essere refrattario, richiedendo dopamina ancor più, norepinefrina, epinefrina o in aggiunta a rianimazione fluido per stabilizzare il paziente (1 )

### Trattamenti della sepsi

Molti autori paragonano la sepsi a condizioni che necessitano di un trattamento d'urgenza/emergenza quali l'infarto acuto del miocardio, l'ictus, i politraumi (3,5,9). Tuttavia, questi stessi autori ammettono che, a differenza dell' ictus, del trauma, e dell'infarto miocardico acuto, i segni della sepsi sono spesso molto sottili e difficili da rilevare.

L'identificazione del paziente durante la " golden hour" è fondamentale in quanto l'inizio precoce del trattamento si correla direttamente e strettamente ad una prognosi più favorevole, mentre nelle prime ore un ritardo nella terapia può significare la progressione verso una insufficienza d'organo (3).

La Surviving Sepsis Campaign (SSC) esprime l'importanza di iniziare il trattamento entro sei ore dal ricovero per i pazienti con sepsi ed entro la prima ora in caso di shock settico (1). Sei ore rappresenta la definizione operativa della "golden hour" della sepsi. La terapia precoce goal-directed è la frase coniata per descrivere la costellazione di interventi finalizzati

per il riconoscimento rapido del paziente con sepsi e per la "care" di prima linea degli operatori sanitari (8), condizioni fondamentali per migliorare l'outcome del paziente con sepsi.

La SSC e altri autori delineano molteplici trattamenti adatti per i pazienti con sepsi. La SSC in particolare indica diciotto differenti tipi di interventi, che vanno dalla rianimazione iniziale emodinamica dell'ulcera da stress alla profilassi TVP (1). Esamineremo solo alcuni degli interventi più importanti.

Una delle prime cose raccomandate dalla SSC è quella di effettuare emocolture, urino coltura o altre colture al fine di confermare il sito di infezione e identificare gli agenti patogeni responsabili. Queste colture dovrebbero essere eseguite prima dell'inizio della terapia antibiotica, anche se le linee guida internazionali affermano che la terapia antibiotica non deve essere significativamente ritardata se gli esami colturali non possono essere effettuati tempestivamente (8).

Inoltre, il CSD raccomanda l'utilizzo della diagnostica per immagini il cui ruolo nella diagnosi e trattamento della sepsi, in un contesto di emergenza/urgenza, deve essere quello di identificare o confermare una potenziale fonte di infezione (8). Un altro importante intervento precoce è il controllo della sorgente del sito dell'infezione e ciò comprende l'allontanamento, ove possibile, di qualsiasi oggetto infetto (ad esempio un device), lo sbrigliamento del tessuto necrotico, il drenaggio di ascessi e la terapia antibiotica.

La terapia empirica iniziale deve includere gli antibiotici per coprire tutti i patogeni probabili e dovrebbe essere diretta alla fonte della presunta infezione. Il trattamento deve tener conto delle problematiche complesse come le intolleranze farmacologiche, la presentazione clinica del paziente, i patogeni probabili, anche in relazione alle indagini epidemiologiche nel territorio, gli antibiotici che il paziente ha usato di recente che, se possibile, dovrebbero essere evitati e le eventuali resistenze. La terapia antibiotica deve essere verificata ogni giorno per evitare la tossicità o la resistenza, dovrebbe essere altresì rivalutata una volta pervenuti i risultati delle colture e comunque iniziare il più precocemente possibile la "de-escalation therapy".(9)

Grazie ad un programma sanitario mondiale proposto nel 2002 da tre società scientifiche professionali (SSC), che aveva come obiettivo di promuovere la conoscenza del problema sepsi e di migliorarne pertanto la gestione, sono state pubblicate delle linee guida nel 2004 aggiornate nel 2008 nelle quali veniva confermato il principio che solo utilizzando dei veri e propri gruppi di intervento relativi alla patologia, i cosiddetti "bundles", si ottenevano migliori risultati rispetto a quando gli interventi venivano applicati individualmente.

Gli accertamenti diagnostici e di laboratorio rappresentano una risorsa fondamentale nella gestione del paziente con sepsi sia durante la permanenza in PS sia nelle fasi successive.

RESUSCITATION BUNDLE (entro 6 ore)

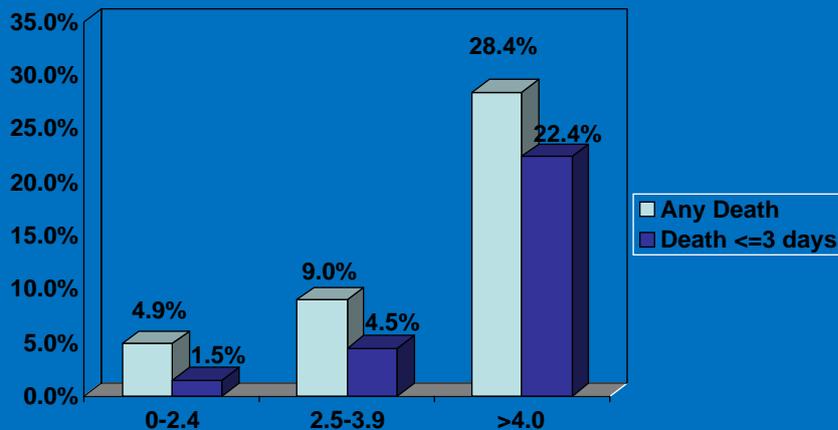
- Stabilizzazione dei parametri vitali mediante l'attuazione di una rianimazione precoce con obiettivi da raggiungere entro le prime 6 ore ( EGDT )
- Inizio tempestivo dell' antibiotico terapia ( entro 3 ore dall'accesso in PS ) con una scelta accurata delle molecole da utilizzare, considerando anche la microbiologia locale e la sede sospetta dell'infezione
- In casi di identificazione di foci infettivi precisi, ove possibile, controllare il focus infettivo stesso (drenaggio, aspirazione, rimozione )

De Backer et Al (10) confermano che l'utilizzo della noradrenalina riduce la mortalità del paziente settico rispetto all'utilizzo della dopamina.

L'adrenalina viene considerata come possibile agente vasopressorio, agendo come beta agonista, da aggiungere alla noradrenalina o dopamina in casi di ipotensione refrattaria anche se questa è in grado di provocare aumento del metabolismo cellulare e quindi di peggiorare la condizione di anaerobiosi, aumentando di conseguenza la produzione di lattati. Il dosaggio consigliato è 2-10 mcg/min (1).

Un ruolo fondamentale nella stadiazione della sepsi è il dosaggio dei lattati. Infatti la progressione della sepsi aumenta l'ipossia tissutale e il metabolismo cellulare si sposta verso la via anaerobica, aumentando la produzione di lattato. Nello studio di Shapiro et al (11) è emerso che il tasso di mortalità (sia precoce che a 28 giorni) aumenta, in maniera drammatica, in stretta relazione con l'incremento dei lattati.

## Ruolo del lattato sierico



•1278 admitted ED patients, 105/1278 (8.2%) deaths

Shapiro et al, Ann Emerg Med: 45:5: May 2005: 524-528

D'altro canto mentre è generalmente accettato che gli obiettivi emodinamici debbano includere misure circa l'adeguatezza del precarico cardiaco, come pressione arteriosa, pressione venosa centrale, pressione di perfusione, rimane ancora controverso il metodo per determinare la perfusione dell'ossigeno a livello tissutale.

Le linee guida consigliano la determinazione della Sat ven centrale anche se rappresenta un parametro non unanimemente condiviso anche per la difficoltà per la sua determinazione.

In contrasto il dosaggio del lattato rappresenta un metodo più accessibile per esprimere la perfusione a livello periferico; un recentissimo studio evidenzia che la clearance del lattato è un indice di adeguatezza della perfusione tissutale paragonabile alla monitorizzazione della SCV o<sub>2</sub> (12)

L'impiego di steroidi a dosi "fisiologiche" può ridurre la mortalità di pazienti con shock settico refrattario per i quali è necessario l'impiego di vasopressori e della ventilazione meccanica prolungata.(13)

- IDROCORTISONE 200-300 mg/die per 7 gg (diviso in 4 dosi giornaliere)

- FLUDROCORTISONE 50 µg/die per 7 gg

Il razionale di questo trattamento risiede nell'ipotesi della insufficienza adrenergica relativa di questi pazienti, nonostante il riscontro di livelli elevati di cortisolo circolante

• D'altro canto uno studio recente assai importante per statistica e attendibilità il CORTICUS STUDY prendendo in considerazione pazienti con shock entro 72 ore non ha evidenziato significativi cambiamenti per la mortalità rispetto al placebo (14). Risultati simili sono stati ottenuti anche dal COITSS STUDY (15).

Nei pazienti SICU, è stato evidenziato da Hermans nel 2007 che mantenere i livelli di glicemia compresi tra 80 e 110 mg/dL si associa ad una minore morbilità e mortalità (mortalità per batteriemia 12.5% vs 29.5% nei pazienti sotto stretto controllo glicemico rispetto ai controlli). Nei pazienti MICU mantenere un livello di glucosio tra 80-110 mg/dL ha benefici solo dopo 5 giorni nel gruppo in cui si è agito in maniera più aggressiva (< 3 giorni vi è un aumento della mortalità) (16)

Nel 2011 a seguito dello studio Prowess-shock pubblicato nel 2011 su Intensive Care Medicine la casa farmaceutica produttrice dello Xigris ha deciso il ritiro del farmaco, a causa dell'assenza di risultati favorevoli.(17)

Ci sono protocolli definitivi stabiliti per il trattamento della CVA e AMI al pronto soccorso, quindi la nostra raccomandazione principale è l'aggiunta di un protocollo per il trattamento dei pazienti settici al pronto soccorso. L'introduzione di personale di sala di emergenza con a conoscenza i criteri di sepsi, gli opportuni esami diagnostici per l'ordine da eseguire e le modalità di trattamento più importanti porterà verso una razionalizzazione ed un'accelerazione della diagnosi e del trattamento dei pazienti settici.

### Bibliografia

1. Dellinger RP, Carlet JM, Mansur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858–873.
2. Angus DC, LindeZwirble WT, Lidecker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303–1310.
3. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31(9): 2332–2338.
4. Jones GR. Assessment criteria in identifying the sick sepsis patient. *J Infect* 1998; 37(suppl 1): 24–29.
5. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129: 1432-1440.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644-1655.
7. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299: 2294–2303.
8. Rivers EP, Nguyen B, Huang DT, et al. Early goal directed therapy. *Crit Care Med* 2004; 32(1): 314–315.
9. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25(4): 733-751.
10. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; 40(3): 725-730.
11. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45(5):524-528.
12. Jones AE, Nathan I, Shapiro MPH et Al. Lactate clearance vs Central Venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. *JAMA* 2010; 303 (8):739-746.
13. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348:138-150.
14. Sprung CL, Annane D, Singer M, et al. CORTICUS Study Group. *Crit Care* 2011;15(5):446.
15. Annane D, Cariou A, Maxime V et Al. COIITSS Study Investigators, Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(4): 341-348.
16. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et Al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *Ph.D.N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
17. Eliezer S, Poli de Figueiredo LF, Colombari F. Prowess-shock trial: a protocol overview and perspective shock. 2010; 34, Supplement 1: 48-53.

## TUBERCOLOSI : DIAGNOSI CLINICA E DI LABORATORIO

*Russo GL*

*DAI Malattie Infettive, Policlinico Umberto I di Roma*

### **Abstract**

La tubercolosi è una malattia ri-emergente in Italia che, pur rimanendo a livello di bassa endemia in termini epidemiologici, determina un elevato livello di allarme sociale. Il miglioramento della conoscenza della malattia nei suoi aspetti clinico-diagnostici, al di là degli ambiti prettamente specialistici, è di capitale importanza per permettere una risposta articolata del sistema sanitario finalizzata ad una migliore gestione clinico-terapeutica dei singoli casi di malattia attiva, nonché alla messa in opera delle misure di sanità pubblica più corrette per ridurre la diffusione nella popolazione generale. La diagnosi di tubercolosi, basandosi su criteri clinici, radiologici, microbiologici ed immunologici può essere definita certa, possibile o probabile. La diffusione dell'infezione da HIV, nonché il ricorso a terapie immunosoppressive e/o immunomodulanti, ha determinato una maggiore eterogeneità della presentazione clinica della malattia tubercolare, già di per sé pleomorfa nelle sue localizzazioni extra-polmonari; negli ultimi anni la diagnosi in questi gruppi di popolazione è divenuta più specifica grazie all'avvento di test immunologici che permettono di dosare la produzione di IFN- $\gamma$  a seguito di stimolo con antigeni micobatterici specifici. Ma l'uso non corretto o indiscriminato di questi test può paradossalmente aumentare la difficoltà della diagnosi. Pertanto, sebbene la conoscenza della tubercolosi debba rappresentare un bagaglio conoscitivo importante per tutto il personale medico, la gestione clinico-diagnostica e terapeutica rimane necessariamente una competenza specifica dell'infettivologo.

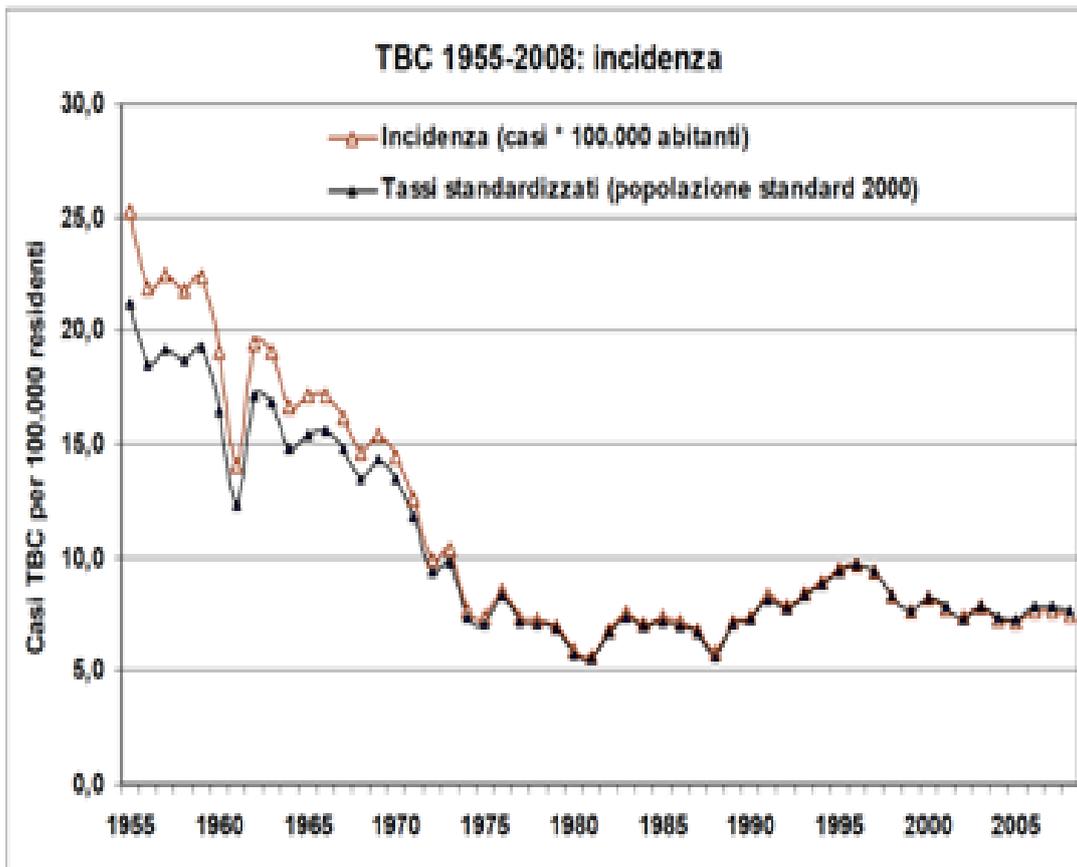
### **Abstract**

Tuberculosis is a re-emergent disease in Italy, which, while remaining epidemiologically at low-endemic level, is responsible for a high level of social alarm. The better understanding of the clinical-diagnostic aspects of the tubercular disease, beyond infectious diseases specialist area, it is extremely important to better refine the health's system response with the aim of: 1) realize a better clinical and therapeutic management of individual cases of active tuberculosis, and 2) implement public health measures to reduce the disease's diffusion in the general population. The TB diagnosis, based on clinical, radiological, microbiological and immunological criteria, can be defined as certain, possible or probable. The spread of HIV infection, together with the advent of immunomodulatory and immunosuppressive treatments for different diseases, has caused an increased heterogeneity of the clinical presentation of the tubercular disease, already pleomorphic in the extra-pulmonary forms; in the last years, the TB diagnosis in this group of patients become more specific thanks to the advent of immunological tests able to dose the interferon-gamma produced after specific mycobacterial antigens stimulation. But the misuse of these tests in the clinical practice, instead of helping in the diagnostic process, paradoxically can create more difficulty in the diagnosis of the tubercular disease. Therefore, although the TB knowledge must be an indispensable element for all sanitarian staff, the clinical and diagnostic management remains necessarily a specific competence of infectious diseases specialist.

### Cenni epidemiologici

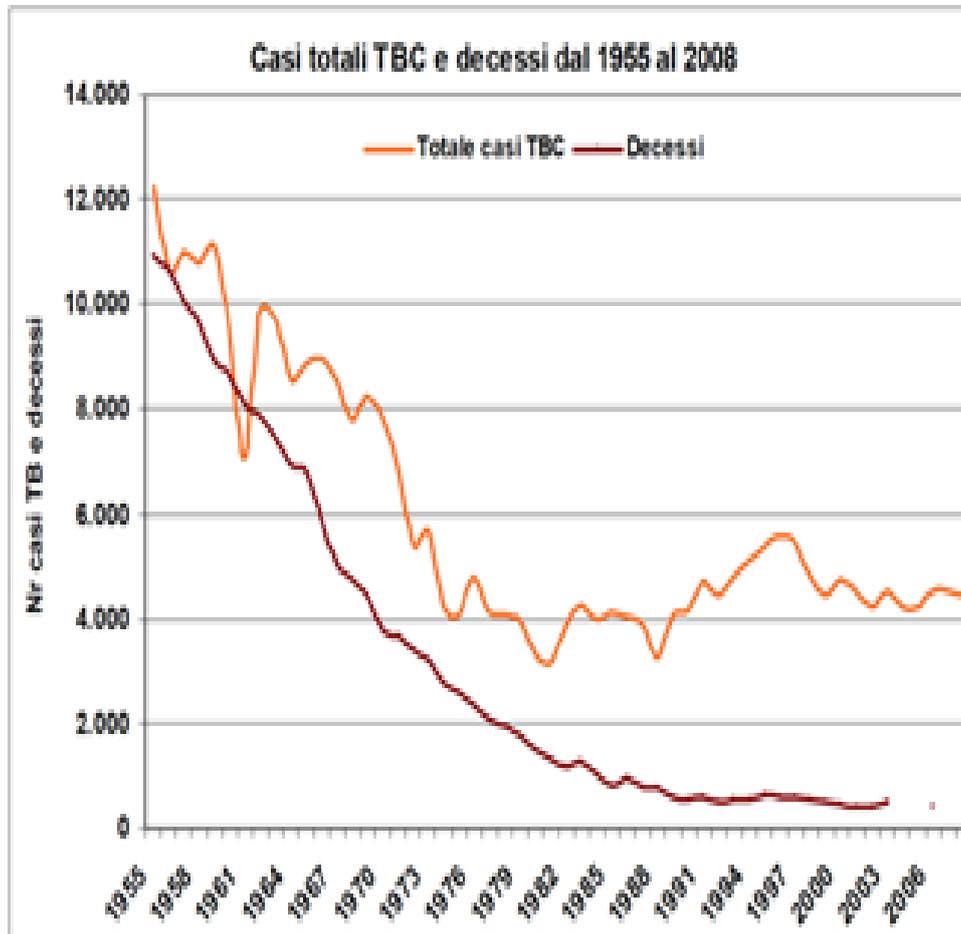
I dati dell'organizzazione mondiale della sanità stimano che, nel 2010, nel mondo sarebbero stati registrati 8,8 milioni di casi di tubercolosi con 1,4 milioni di decessi. In Italia, fino alla metà degli anni cinquanta, in considerazione dell'elevata diffusione della patologia tubercolare nella popolazione generale, l'indicatore epidemiologico principale era rappresentato dalla mortalità. Negli anni successivi la diffusione della tubercolosi nella popolazione generale inizia a ridursi per cui si inizia a misurare epidemiologicamente la patologia anche in termini di incidenza. Come evidenziato dalle figure 1a e 1b (1), l'incidenza e la mortalità tubercolare in Italia si sono progressivamente ridotte fino a stabilizzarsi nel corso dell'ultimo decennio;

**Fig. 1a: Incidenza della tubercolosi in Italia, 1955-2008**



*Fonte: Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ufficio V Malattie Infettive e Profilassi Internazionale*

**Fig. 1b: Totale dei casi di tubercolosi e decessi da tubercolosi in Italia, 1955-2008**



*FONTE: Casi TBC: Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ufficio V Malattie Infettive e Profilassi Internazionale*

*Decessi per TBC: Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)*

attualmente sono circa 4-5.000 i nuovi casi di tubercolosi notificati in Italia annualmente, corrispondenti ad un'incidenza di circa 7 casi/100.000 abitanti (80% di forme polmonari e 20% di forme extra-polmonari). Nell'ultimo decennio il numero di migranti in Italia è passato dal 2,3% (2001) al 7,5% (2010) della popolazione generale italiana ed il 10% circa del PIL nazionale è prodotto dai migranti (2); una porzione predominante dei migranti presenti sul territorio italiano proviene da aree del mondo endemiche per tubercolosi. Ne consegue che, sebbene l'incidenza di tubercolosi si sia ridotta nella popolazione immigrata in Italia nell'ultimo decennio, il rischio relativo di riattivazione clinica della malattia è di 10-15 volte superiore rispetto alla popolazione italiana. Nei primi anni dell'esplosione del fenomeno migratorio il rischio di riattivazione tubercolare nei migranti era massimo nei primi due anni dall'arrivo in Italia, ma negli ultimi anni è osservabile anche dopo 5 anni dall'arrivo; il fattore di rischio sottostante la riattivazione è il medesimo (condizioni abitative scadenti ed associate a sovraffollamento). A tutto ciò consegue la necessità di governare il fenomeno migratorio con politiche di equilibrio e di lungo periodo, incluse le politiche sanitarie che devono essere animate da una logica inclusiva e finalizzata al mantenimento della salute pubblica.

Allo stato attuale, tenuto conto delle conoscenze epidemiologiche relative al nostro Paese e dei fattori di rischio relativi all'acquisizione/riattivazione di tubercolosi, è utile differenziare in quattro i gruppi di soggetti a rischio nei quali lo screening e l'eventuale terapia preventiva può costituire un beneficio per la Sanità Pubblica (Tabella 1).

**Tab. 1 - Gruppi di rischio per acquisizione/riattivazione di tubercolosi**

Gruppo 1	a) Soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia; b) Soggetti esposti a rischio professionale
Gruppo 2	a) Soggetti senza dimora, ospiti di ricoveri notturni, rifugiati, baraccati; b) Soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena; c) Tossicodipendenti
Gruppo 3	a) Soggetti con esiti fibrotici, non trattati farmacologicamente; b) Soggetti con patologie o condizioni favorenti: diabete mellito scompensato, silicosi, terapia immunosoppressiva, gastrectomia, malnutrizione, alcolismo e altro
Gruppo 4	a) soggetti anziani ospiti di case di riposo e di lunga degenza

La tubercolosi è una malattia trasmessa per lo più per via aerea: i fattori coinvolti nel contagio della tubercolosi polmonare sono riferibili al caso indice, al contatto, all'ambiente (Tabella 2).

**Tab. 2- Fattori coinvolti nel contagio della tubercolosi polmonare**

Caso Indice	- Estensione e gravità della patologia polmonare - Carica micobatterica nell'espettorato - Eventuale terapia in corso (efficacia e compliance alla stessa)
Ambiente	- Volume e ricambio d'aria - Ricircolazione dell'aria (almeno 6-12 volte/h) - Filtrazione dell'aria - Raggi UV-C o radiazione solare
Contatto	- Durata del contatto - Status immunologico

I bacilli tubercolari espettorati dal caso indice affetto da tubercolosi polmonare bacillifera possono rimanere relativamente a lungo infettivi nei nuclei di goccioline (droplet-nuclei). Se la ventilazione del locale è assente, inefficace o sfavorevole, detti nuclei possono restare nell'aria-ambiente ed essere trasportati nei locali adiacenti. La probabilità di un'infezione dipende dalla concentrazione di tali nuclei infettivi e dalla durata del soggiorno nell'aria-ambiente contaminata. Pur essendo la tubercolosi polmonare una malattia a trasmissione aerea, non è annoverata tra le patologie infettive ad elevata diffusione. Pertanto, nell'ambito di un'indagine epidemiologica a seguito della notifica di un caso di tubercolosi polmonare bacillifera, lo screening dei contatti riguarderà in primis i "contatti stretti" (persone che convivono con il caso o che hanno condiviso lo stesso spazio confinato per numerose ore al giorno), poi i "contatti regolari" (persone che condividono regolarmente lo stesso spazio chiuso), infine i "contatti occasionali" (persone che condividono occasionalmente lo stesso luogo chiuso)

#### Generalità sulla diagnosi

La diagnosi di tubercolosi necessita della correlazione accurata di elementi anamnestici, epidemiologici, clinici, radiologici, microbiologici ed immunologici. La presentazione clinica può essere subdola ed eterogenea e l'iter diagnostico si deve basare sul sospetto clinico. Negli ultimi anni sono divenuti disponibili alcuni test immunologici adiuvanti per la diagnostica tubercolare che, in specifici casi, possono apportare una maggiore accuratezza diagnostica; ma un loro "abuso" deve

essere categoricamente evitato perché può portare a risultati fuorvianti, con conseguenze negative evitabili sia per il singolo paziente, che per la comunità. Sulla scorta dei criteri diagnostici clinico-radiologici, microbiologici ed immunologici, la diagnosi di tubercolosi attiva può esser definita certa, probabile e possibile (vedi Tabella 3).

**Tab. 3 - Definizione diagnostica probabilistica di tubercolosi attiva**

Diagnosi certa	- criterio colturale (isolamento di M. tuberculosis) - criterio autoptico (evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita)
Diagnosi possibile	criterio clinico + • indagini radiologiche (Rx, TC, etc.) suggestive per TB attiva e/o • intradermoreazione di Mantoux positiva o positività dei test IFN- $\gamma$  N.B.: In caso di diagnosi possibile è corretto un inizio di terapia antitubercolare ex-adiuvantibus
Diagnosi probabile	criterio microscopico: - positività di campione biologico e/o istologico per presenza di BAAR - positività di campione biologico per la PCR per M. tuberculosis - presenza di granulomi tubercolari all'esame istologico + criterio clinico-radiologico (quadro clinico e/o radiologico compatibile)

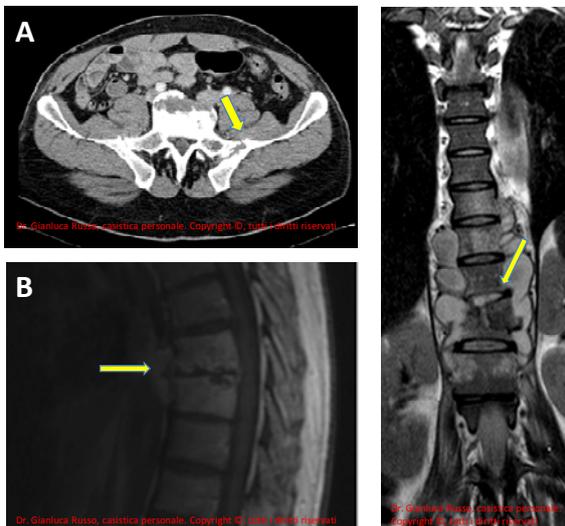
### Diagnosi clinico-radiologica

La raccolta dell'anamnesi è un passaggio fondamentale per l'inizio dell'iter diagnostico. In sede di anamnesi deve esser posta particolare attenzione ai sintomi riferiti, le co-morbidità e terapie farmacologiche con potenziale effetto sul sistema immunitario, le abitudini di vita, le condizioni lavorative e abitative, l'eventuale contatto con casi di tubercolosi attiva nota. L'età avanzata e la provenienza da Paesi ad elevata diffusione di tubercolosi rappresentano due fattori di rischio epidemiologico da tenere in giusta considerazione anche in sede di anamnesi. L'infezione micobatterica di per sé non conduce a patologia, salvo i casi in cui la carica micobatterica sia particolarmente alta e/o coesistano deficit di risposta immunitaria cellulare nell'ospite. Pertanto, l'infezione tubercolare primaria polmonare nei soggetti immunocompetenti nella maggioranza dei casi non evolve in patologia clinicamente attiva, residuando sotto forma del cosiddetto complesso primario polmonare (nodulo calcifico e adenopatia satellite alla radiografia del torace).

La tubercolosi polmonare clinicamente attiva si distingue in forma primaria e post-primaria. La forma primaria presenta un esordio generalmente brusco con febbre sub-continua, sudorazione profusa e tosse con scarsa espettorazione; possibili manifestazioni extra-polmonari di questa fase di malattia sono la cherato-congiuntivite flitturnolare e l'eritema nodoso. Talvolta alla regressione del focolaio parenchimale, il serbatoio linfoghiandolare locoregionale rimane attivo (adenopatia tubercolare ilare attiva) e si manifesta clinicamente in maniera acuta o subacuta con febbre, sudorazione notturna, tosse secca e deterioramento delle condizioni generali. In caso di soggetti immunodepressi il focolaio primitivo può evolvere causando, oltre alla formazione di cavità polmonari ed adenopatie satelliti, anche la diffusione broncogena (broncopolmonite caseosa) o ematogena (forma miliare acuta primaria). La forma post-primaria (da reinfezione endogena o esogena) (Figura 2) può essere distinta in: 1) tubercolosi polmonare essudativa, caratterizzata da focolai multipli essudativo-caseosi confluenti dalla cui estensione dipendono esordio e decorso clinico; 2) tubercolosi cavitaria cronica (tisi); nella fase di formazione delle caverne predominano sintomi generali (astenia, febbricola, calo ponderale, sudorazione), mentre successivamente compaiono tosse con scarsa espettorazione ed episodi di emottisi, dispnea variabile; 3) tubercolosi miliare; consiste in una vera e propria sepsi tubercolare a partenza da un focolaio colliquato (generalmente un linfonodo) che si rompe in un vaso sanguigno o linfatico determinando una diffusione intraparenchimale ("miliare circoscritta") o extra-toracica ("miliare diffusa") dalla cui entità dipendono esordio e decorso clinico.

**Fig.2: Rx torace di tubercolosi polmonare post-primaria attiva (A) ed esito (B)**

La tubercolosi extra-polmonare rappresenta per lo più una manifestazione clinica della forma post-primaria e, pur potendo interessare tutti gli organi, si localizza più frequentemente a livello di pleura, meningi, apparato uro-genitale, tessuto osseo (figura 3), linfonodi superficiali (scrofula) e profondi, intestino.

**Fig.3: Tubercolosi extra-polmonare (ossea): localizzazione sacro-ileale (A) e vertebrale (B e C),**

I pazienti immunodepressi a vario titolo sono più suscettibili a sviluppare quadri clinici sintomatici a seguito della primo-infezione micobatterica e presentano un'incidenza maggiore di forme extra-polmonari; da ricordare, infine, che la tubercolosi rientra anche tra le patologie da immuno-ricostituzione che si possono osservare nei pazienti HIV positivi che iniziano terapia antiretrovirale di combinazione.

La tubercolosi latente è un'infezione sub-clinica da *Mycobacterium tuberculosis* complex, senza segni clinici, batteriologici o radiologici di malattia manifesta. La diagnosi è essenzialmente basata sui test immunologici e rappresenta una possibile condizione di rischio per una riattivazione dell'infezione tubercolare in forma clinicamente attiva.

### Diagnosi microbiologica

L'identificazione microscopica diretta (con o senza metodiche molecolari) e/o l'isolamento colturale di *M. tuberculosis* da campioni di pazienti con clinico-radiologico di tubercolosi rappresenta il gold standard della diagnosi di malattia tubercolare. I campioni da esaminare microbiologicamente possono essere molto vari, come varia può essere la localizzazione di malattia tubercolare; pertanto la ricerca microbiologica micobatterica può esser fatta su espettorato, liquido di bronco lavaggio, aspirato tracheo-bronchiale, liquor cefalorachidiano, sangue, sangue mestruale, urine, pus, midollo osseo, osso, liquidi cavitari, biopsie tissutali varie.

La prima tappa della diagnosi microbiologica di tubercolosi è costituita dall'esame microscopico diretto mediante colorazione di Ziehl-Neelsen di campioni precedentemente decontaminati per la ricerca di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR). La sensibilità della microscopia diretta è relativamente bassa e dipende anche dall'esperienza dell'operatore microbiologo; pertanto, in caso di negatività di un primo esame, laddove la raccolta del campione sia ripetibile, è consigliata la ripetizione dell'esame su almeno 3 campioni raccolti generalmente in giorni diversi.

L'isolamento colturale micobatterico rappresenta il criterio di certezza nella diagnostica tubercolare. I terreni di coltura tradizionali sono arricchiti con tuorlo d'uovo per permettere la crescita micobatterica (es. terreno di Lowenstein-Jensen); i tempi di coltura variano da 3-6 settimane (mediamente 40 giorni) dei terreni solidi a 2 settimane dei terreni liquidi. In generale entrambi le tipologie di terreno devono esser seminate: se infatti da un lato i terreni liquidi permettono una riduzione dei tempi della coltura, dall'altra i terreni solidi permettono la crescita di alcuni ceppi di *Mycobacterium tuberculosis complex* e di alcune specie non-tubercolari che non riescono a svilupparsi nelle altre colture.

L'identificazione del *Mycobacterium tuberculosis complex* segue l'isolamento colturale e/o la visualizzazione microscopica e può essere eseguita con varie metodiche: a) NAP test, test radiometrico di inibizione selettiva che può esser completato in 3-5 giorni; b) test molecolari specifici basati sull'utilizzo di sonde a DNA con o senza amplificazione completabile in qualche ora (2-5 ore); c) cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) applicata agli acidi micolici di parete micobatterica specie-specifici e completabile in qualche ora (2-5 ore); d) test biochimici (es. produzione di niacina, riduzione dei nitrati) applicabili solo a colture micobatteriche su terreno solido. Le metodiche molecolari sono validate solo su campioni clinici di natura respiratoria (espettorati, tracheo-aspirati, bronco-aspirati, bronco-lavaggi), sebbene siano numerosi gli studi in corso che valutano la loro sensibilità e specificità anche su campioni biologici extra-polmonari. L'introduzione di tali metodiche permette di stabilire una diagnosi rapida ed altamente sensibile che, comunque, non sostituisce ma implementa l'esame diretto e colturale per la ricerca del *Mycobacterium tuberculosis complex*; allo stesso tempo permette di orientare alla prosecuzione di eventuali approfondimenti diagnostici nei casi di possibili patologie da micobatteri non tubercolari che esulano dalla presente trattazione. In uno studio di metanalisi che ha esaminato 91 pubblicazioni scientifiche (36.879 campioni di cui 6.429 con esame colturale positivo) che confrontano i test molecolari con l'esame colturale per *Mycobacterium tuberculosis complex*, i test molecolari hanno dimostrato una sensibilità dell'89% ed una specificità del 96% (3). Infine, la disponibilità di tecniche molecolari per una diagnosi più precoce, per lo meno per le forme di tubercolosi polmonare, permette di applicare più precocemente test rapidi per la ricerca di mutazioni conferenti resistenza alla rifampicina. I test rapidi per la resistenza identificano la resistenza alla sola rifampicina ma, in considerazione dell'alto valore predittivo positivo della resistenza alla rifampicina quale surrogato della resistenza all'isoniazide (4), attraverso l'esecuzione di questi test rapidi è possibile identificare precocemente i casi di tubercolosi da micobatteri MDR (Multi-Drug Resistant) per attuare una presa in carico più corretta, con conseguenti ricadute positive sia in termini di salute individuale, che di sanità pubblica.

### Diagnosi immunologica

La risposta immunitaria dell'ospite al micobatterio coinvolge sia l'immunità naturale aspecifica che l'immunità cellulo-mediata antigene-specifica; la prima agisce precocemente subito dopo il contagio senza lasciare tracce, la seconda si instaura alcune settimane dopo l'infezione lasciando una memoria immunologica specifica. I linfociti T TB-specifici di memoria, qualora nuovamente stimolati da antigeni micobatterici, producono citochine che innescano una risposta infiammatoria. I test immunologici per la diagnosi tubercolare si basano sull'innescare in vitro della risposta immune specifica dell'ospite. Il test diagnostico principale nella pratica clinica ed epidemiologica è l'intradermoreazione secondo Mantoux che valuta la risposta immune cellulo-mediata (ipersensibilità di tipo IV). Il test consiste nell'iniezione intradermica, sulla faccia palmare dell'avambraccio di 5UI di PPD (10 UI nei soggetti immunodepressi), costituita da un insieme di circa 200 antigeni micobatterici alcuni dei quali comuni anche al ceppo micobatterico utilizzato a scopo vaccinale

(bacillo di Calmètte-Guerin). I limiti principali dell'intradermoreazione di Mantoux sono la ridotta sensibilità nei soggetti immunodepressi e la ridotta specificità nei soggetti precedentemente vaccinati con BCG (5-7); inoltre il test può negativizzarsi con il passare del tempo in assenza di ristimolazione antigenica. La lettura del test si esegue a 72 ore dall'inoculazione misurando l'eventuale infiltrato infiammatorio. Se l'infiltrato è  $\geq 5$  mm, il test si considera positivo nei pazienti con infezione da HIV, nei soggetti con recente contatto con malati di tubercolosi, nei pazienti con trapianto di organo e nei pazienti immunodepressi. Se l'infiltrato è  $> 10$  mm, il test si considera positivo nei soggetti immigrati di recente, nei tossicodipendenti, nel personale di laboratorio micobatterologico, nei soggetti con patologie considerate ad alto rischio (diabete, neoplasie, ecc.), nei neonati, nei bambini di età  $< 4$  anni e negli adolescenti a contatto con adulti ad alto rischio. Infine, se l'infiltrato è  $\geq 15$  mm, il test si considera positivo per i soggetti senza fattori di rischio per la tubercolosi.

In considerazione dei limiti diagnostici dell'intradermoreazione di Mantoux, nonché della maggiore diffusione di immunodeficienze secondarie a varie patologie (es. neoplasie, diabete, etc.) e/o terapie immunologiche, sono stati messi a punto test immunologici ex-vivo per ottenere una maggiore accuratezza diagnostica di infezione tubercolare latente in soggetti affetti da forme di immunodeficienza (acquisita, primaria e secondaria). Tali test sono stati denominati con l'acronimo IGRA (Interferon-Gamma Releasing Assay) in quanto si basano sulla misurazione dell'interferon- $\gamma$  prodotto in vitro da cellule T di memoria dell'ospite a seguito di stimolazioni antigeniche specifiche del *Mycobacterium tuberculosis*. Gli antigeni peptidici utilizzati sono l'ESAT-6 e il CFP-10, codificati da geni localizzati all'interno della 'Region of Difference 1' (RD-1) del genoma del *Mycobacterium tuberculosis*. Questi antigeni sono più specifici rispetto agli antigeni micobatterici contenuti nella PPD, in quanto la RD-1 è presente in tutte le specie del *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*) ad eccezione del ceppo vaccinale (BCG), mentre manca nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari (ad eccezione di *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. gastri*, *M. szulgai*). I test IGRA attualmente disponibili sono essenzialmente due: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) ed il T-SPOT.TB. Il test QuantiFERON-TB Gold è un test diagnostico in vitro su sangue intero eparinizzato e permette il dosaggio, mediante tecnica ELISA, dell'IFN- $\gamma$  prodotto dai linfociti T sensibilizzati. Il sistema si compone di una provetta NIL, senza antigeni, come controllo negativo; una provetta TB antigen con una miscela degli antigeni ESAT-6, CFP-10 e TB7.7; una provetta Mitogen con fitoemoagglutinina come controllo positivo; infine viene utilizzato un kit immunoenzimatico ELISA per il dosaggio dell'IFN- $\gamma$ . La provetta con il mitogeno e la provetta di controllo negativo sono indispensabili per la corretta interpretazione del test. Sottraendo il valore di IFN- $\gamma$  della provetta del controllo negativo al valore di IFN- $\gamma$  delle provette degli antigeni e del mitogeno si determina il valore di IFN- $\gamma$  secreto in risposta, rispettivamente, alla stimolazione antigenica specifica ed al mitogeno. Il test si considera negativo se la quantità di IFN- $\gamma$  prodotto in risposta all'antigene è  $< 0,35$  UI/ml (o se tale quantità non è superiore di almeno il 25% a quella prodotta nel controllo negativo). Il test si considera positivo se la quantità di IFN- $\gamma$  prodotto in risposta all'antigene è superiore a quella presente nel controllo negativo. Una bassa produzione di IFN- $\gamma$  ( $< 0,5$  UI/ml) nella provetta contenente il mitogeno indica un risultato indeterminato che può dipendere dall'incapacità dei linfociti del paziente di secernere IFN- $\gamma$  (marcata immunodepressione) o può essere legata a un numero di linfociti insufficiente o alla presenza di linfociti alterati a seguito di un trattamento inadeguato del campione od a procedure non corrette di riempimento e/o miscelazione della provetta con mitogeno. Il T-SPOT.TB prevede l'uso di linfociti purificati da sangue periferico. Dopo l'isolamento, i linfociti sono contattati e stimolati con o senza antigeni specifici di *M. tuberculosis*. E' previsto un controllo positivo. La misura della produzione di IFN- $\gamma$  avviene attraverso metodica ELISPOT che permette di contare il numero dei linfociti secernenti IFN- $\gamma$ . I test IGRA sono definiti indeterminati quando si rileva una risposta sub-ottimale al mitogeno. I valori indeterminati sono stati associati all'età (minore di 4 anni), alle infezioni da elminti, all'immunosoppressione (8-13)

I test IGRA presentano importanti vantaggi: a) sono dei test in vitro e non hanno effetto booster; b) hanno una specificità elevata e non sono influenzati dalla vaccinazione con BCG; c) hanno una maggiore praticità in quanto occorre solo un prelievo di sangue e non è richiesta la collaborazione del paziente; d) hanno un'interpretazione oggettiva e non soggettiva del risultato eliminando il ricorso a trattamenti non necessari. I test IGRA sono strumenti diagnostici promettenti, permettendo, rispetto all'intradermoreazione di Mantoux una diagnosi più sensibile e specifica dell'infezione latente e di conseguenza una prescrizione più mirata della terapia. Rimangono tuttavia importanti punti da chiarire: a) la sensibilità e la specificità nei bambini, specialmente al di sotto dei 5 anni e nei neonati, è fortemente in discussione a causa di risultati contrastanti finora ottenuti; b) il ruolo dei micobatteri non tubercolari; c) la ricerca di nuovi antigeni specifici che possano discriminare la malattia attiva dall'infezione latente; d) la messa a punto di un sistema di rilevazione più sensibile e di più

facile esecuzione; e) il tempo di conversione intercorrente tra l'infezione e la positivizzazione dei test; f) il rapporto costo-efficacia; g) la stima della variabilità biologica inter e intra-individuale, da studiare eseguendo test ripetuti in persone non esposte e non trattate, ad intervalli variabili (da giorni ad anni), in modo da distinguere le variazioni casuali da quelle attribuibili all'infezione tubercolare.

### Conclusione

La tubercolosi in Italia, pur rimanendo a livelli di bassa endemia in termini epidemiologici, è caratterizzata da un elevato livello di allarme sociale. Il quadro clinico della malattia tubercolare, ad eccezione delle forme polmonari classiche, può essere molto variegato. Pertanto la conoscenza della tubercolosi deve rappresentare un bagaglio conoscitivo importante per tutto il personale medico, ma la gestione clinico-diagnostica e terapeutica nella sua complessità rimane a tutt'oggi necessariamente una competenza specifica dell'infettivologo.

### Bibliografia

1. Ministero della Sanità (Ufficio V Malattie Infettive), Istituto Superiore di Sanità, Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna. La tubercolosi in Italia, rapporto 2008.
2. Caritas/Migrantes. Dossier Statistico Immigrazione, 21° rapporto. 2011.
3. Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi.  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_614\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_614_allegato.pdf)
4. Traore H, Fissette K, Bastian I, et al. Detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse countries by a commercial line probe assay as initial indicator of multidrug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 481-484.
5. Anastos K, Kalish LA, Palacio H, et al. Prevalence of and risk factors for tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-infected and uninfected at-risk women. Women's Interagency HIV Study (WIHS). *JAIDS* 1999; 21 (2): 141-147.
6. Karalliedde S, Katugaha LP, Urugoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987; 68 (1): 33-38.
7. Pesanti EL. The negative tuberculin test. Tuberculin, HIV, and anergy panel. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (6): 1699-1709.
8. Bergamini BM, Losi M, Vaianti F, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 419-424.
9. Quantiferon-TB Gold In-Tube as help for the diagnosis of tuberculosis in a French pediatric hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66 (4): 366-372.
10. Hesseling AC, Gie RP, Mandalakas AM. The predictive value of the ELISpot-based interferon-gamma-release assay for tuberculosis disease. *Ann Intern Med* 2009; 150 (6): 428-429.
11. Thomas TA, Mondal D, Noor Z, et al. Malnutrition and helminth infection affect performance of an interferon-gamma-release assay. *Pediatrics* 2010; 126 (6): 1522-1529.
12. Chen J, Zhang R, Wang J, et al. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (11): 26827.
13. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma-release assay for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204 (Suppl 4): S1120-1129.

## FISIOLOGIA DELLA SEPSI

*Bertazzoni G, Boccardo C*

*Medicina d'Urgenza - Policlinico Umberto 1°*

*Università La Sapienza Roma*

La sepsi è una sindrome clinica caratterizzata da una serie di alterazioni secondarie ad un processo infettivo e provocata da una abnorme risposta infiammatoria dell'organismo. L'evoluzione può essere progressiva verso la sepsi severa con comparsa di segni di disfunzione d'organo, ipotensione e alterazioni dell'emostasi fino al quadro dello shock settico con ipoperfusione resistente al trattamento. La progressione della sepsi dipende da un riconoscimento e da una terapia tardiva, dalla aggressività del microrganismo in causa e dalle difese immunitarie del soggetto colpito. Si può quindi definire la sepsi come un "complesso puzzle" dove, in risposta ad una infezione, si scatena una serie di reazioni quali l'infiammazione, la disfunzione endoteliale, le alterazioni del sistema coagulazione-fibrinolisi e altri fattori. In risposta ad un insulto di natura infettiva vengono rilasciati mediatori endogeni da parte dei macrofagi (citochine) che possono travalicare la normale risposta infiammatoria dando vita ad una risposta non proporzionale allo stimolo. Le citochine maggiormente implicate sono TNF, IL1, IL6, IL8. Il contatto tra TNF e il suo recettore endoteliale facilita il rilascio di citochine proinfiammatorie (IL1, IL6, IL8) così che la cellula endoteliale assume un ruolo centrale nell'amplificare la risposta infiammatoria. L'espressione di molecole di adesione sull'endotelio facilita l'interazione di questo con i leucociti, il rilascio di ulteriori mediatori con effetti anche vasomotori che determinano un aumento della permeabilità vasale e la formazione di edema interstiziale, con attivazione della via comune della cascata coagulativa che, unitamente ad un deficit funzionale del sistema fibrinolitico genera uno stato procoagulante che facilita la trombosi microvascolare. Altri fattori sono implicati, quali, primo tra tutti, l'ossido nitrico che gioca un ruolo determinante nell'evoluzione verso lo shock settico per i suoi effetti citotossici e vasomotori che comportano un'eccessiva vasodilatazione con ipotensione refrattaria e ipossia tissutale. La risoluzione del processo è possibile solo in presenza di un equilibrio tra fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori; al contrario una risposta infiammatoria esagerata condurrà alla sepsi severa con danno d'organo e morte; allo stesso modo una risposta infiammatoria ridotta condurrà a morte per soppressione della risposta dell'organismo. Sono due le variabili che condizionano la progressione di malattia: l'aggressività del microrganismo e la presenza di fattori predisponenti del paziente (l'immunodepressione come nel paziente oncologico o per abuso alcolico, la presenza di device come il CVC o di cateteri vescicali, suscettibili di infezioni locali).

I parametri fondamentali da considerare nel paziente settico in evoluzione verso lo shock sono lo stato emodinamico e l'ipossiemia. E' lo stato di riempimento vascolare ad influenzare la perfusione e quando quest'ultima si altera si è già instaurato il danno d'organo. Un paziente "vuoto" avrà una gittata cardiaca ridotta, ma polmoni "asciutti" con normale scambio alveolo-capillare e ipoperfusione periferica. Il paziente "pieno" avrà una normale gittata cardiaca, ma polmoni "umidi" con aumento del lavoro respiratorio e minore ossigenazione per alterati scambi a livello alveolo capillare. In entrambi i casi è alterato l'apporto di ossigeno ai tessuti. Inoltre il danno endoteliale favorisce alterazioni del microcircolo con essudazione di liquidi, mal distribuzione del circolo e ipoperfusione. E' per questo che in questa tipologia di pazienti il trattamento iniziale prevede una precoce somministrazione di liquidi al fine di ottimizzare il riempimento. Per valutare lo stato di riempimento sarà necessario innanzitutto considerare la clinica del paziente (sensorio, temperatura, stato delle giugulari, polmoni umidi, edemi periferici, parametri vitali, diuresi) per procedere poi a valutazioni non cruento o cruento (monitoraggio della PVC) considerando che questa ultima presenta il limite di essere influenzata dalla compliance ventricolare, dalla pressione intratoracica (per esempio in corso di ventilazione meccanica) e dal tono delle vene centrali, non riflettendo con esattezza lo stato di riempimento vascolare del paziente. Tra le metodiche non cruento l'ecografia è quella che suscita attualmente maggiore interesse per la sua capacità di distinguere con esattezza il paziente "asciutto" da quello "bagnato". Esiste infatti una correlazione tra diametro della vena cava inferiore, il suo indice di collassabilità e PVC e ciò permette di classificare come "vuoto" un paziente con diametro della vena cava inferiore a 15 mm, completo collasso durante l'inspirazione, cui corrisponde un valore di PVC inferiore a 5 mmHg e come "pieno" pazienti con un diametro della vena cava inferiore maggiore di 25 mm, collasso assente durante l'inspirazione cui corrisponde una PVC di 15-20 mmHg. Valori standard che esprimono una normalità dello stato di riempimento sono un diametro della VCI di 20 mm con collasso inspiratorio del 50%. Altra utilità dell'ecografia è nella valutazione dell'imbibizione polmonare in base al numero di "comete", queste vengono considerate assenti se minori di 5, parametro corrispondente alla normalità, lievi tra 5 e 15,

moderate tra 15 e 30 e gravi se maggiori a 30; queste esprimono la quantità di acqua presente nel parenchima polmonare. L'ecocardiografia consente invece una valutazione delle dimensioni e della performance dei ventricoli, della gittata sistolica e della frazione d'iezione. Spesso si riscontra in questi pazienti un'iniziale disfunzione diastolica che progredisce man mano verso la disfunzione sistolica.

### Correlazione VCI e P. at. Dx (PVC)

Diametro VCI	% riduzione inspiratoria	P. at . dx
< 15 mm	collasso	0 – 5 mmHg
15 / 20 mm	> 50 %	5 – 10 mmHg
15 / 20 mm	33 / 50 %	10 – 15 mmHg
20 / 25 mm	0 / 33 %	15 – 20 mmHg

**Indice di collassabilità:**  
 (diametro massimo - diametro minimo /  
 diametro massimo) × 100

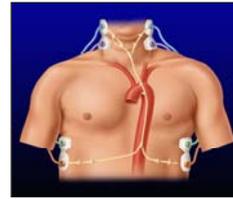
Altra metodica non invasiva e finalizzata al monitoraggio cardiovascolare è l'impedenziometria (ICG). Questa ci permette di ottenere informazioni sulla contrattilità miocardica, sulle resistenze periferiche, sul contenuto di fluidi del torace. Nel paziente settico si riconoscono tipicamente due fasi: una prima fase iperdinamica seguita poi dalla fase ipodinamica. Nella fase iperdinamica si assiste ad un aumento dell' output cardiaco in presenza di basse resistenze e un normale contenuto fluidifico del torace; ciò si traduce in una riduzione del precarico valutabile con il monitoraggio ecografico della vena cava inferiore. Nella fase successiva ipodinamica aumentano le resistenze, si riduce l'output cardiaco e compare imbibizione polmonare ed un incremento del postcarico. E' possibile poi valutare lo stato di riempimento del paziente con i test di responsività ai fluidi: "fluid challenge test" e "passive leg raising". La differenza tra i due risiede semplicemente nel fatto che nel primo caso l'incremento di pressione arteriosa e di stroke volume misurata è conseguenza della somministrazione di fluidi dall'esterno (1000 ml di cristalloidi o 300-500 ml di colloidali in 30 minuti), mentre nel secondo caso è conseguenza del sollevamento passivo delle gambe del paziente a 45° che recluta sangue venoso contenuto a livello dello splancnico e degli arti inferiori. Il test viene considerato positivo se la gittata cardiaca aumenta di circa il 10% o la pressione arteriosa sistemica di almeno 10 mmHg.

## Monitoraggio cardiovascolare



### Monitoraggio classico

- FC
- PA
- FR
- ECG
- Sa O<sub>2</sub>



### ICG

- **CO** quantità di sangue pompata dal ventricolo sinistro al minuto
- **IC** Gittata cardiaca normalizzata su m<sup>2</sup>
- **SV** quantità di sangue pompata dal VS ad ogni battito
- **SI** volume sistolico normalizzato su m<sup>2</sup>
- **SVR** resistenza al flusso nel sistema vascolare arterioso
- **SVRI** resistenza al flusso normalizzata su m<sup>2</sup>
- **PEP** tempo di preeiezione
- **LVET** tempo di eiezione del VS
- **TFC** contenuto di liquidi nel torace
- **AI** accelerazione del sangue in aorta

Altro concetto fondamentale da considerare nel paziente con sepsi è l'ipossia tissutale. In presenza di alterazioni del precarico, postcarico, contrattilità e trasporto di O<sub>2</sub> le cellule mettono in atto dei meccanismi di compenso che si traducono in un'aumentata estrazione di ossigeno dal sangue arterioso a livello tissutale. Questo è quello che accade nella prima fase della sepsi dove in conseguenza dell'aumentata estrazione, la quantità di ossigeno che giunge in vena cava superiore (e che è qui misurabile - ScvO<sub>2</sub>) risulta ridotta (fase iniziale della sepsi severa). Quando le alterazioni del microcircolo sono tanto avanzate da non consentire un'adeguata estrazione di ossigeno a livello tissutale (e, quindi, un altrettanto adeguato utilizzo a livello mitocondriale), la ScvO<sub>2</sub> aumenta a valori superiori al normale segnando l'inizio della fase di shock. La saturazione venosa di ossigeno è un parametro misurabile posizionando un catetere in vena cava inferiore o superiore con esclusione totale di tutto il sangue refluo dal seno coronarico; viene, quindi, escluso il monitoraggio dell'ossigenazione miocardica, (che può essere effettuato inserendo un catetere di Swan Ganz in arteria polmonare), fondamentale nel paziente settico, arrivando a sovrastimare il vero stato di ossigenazione tissutale. Un parametro invece misurabile in modo molto più facile e che consente di stimare adeguatamente lo stato di perfusione tissutale, globalmente considerato, è la concentrazione dei lattati. In ogni condizione di ipoperfusione tissutale questi tendono ad aumentare e la clearance rappresenta un valido mezzo per comprendere l'evoluzione del quadro settico e la risposta ai trattamenti impostati in quanto un loro aumento è considerato la conseguenza metabolica del ridotto apporto di O<sub>2</sub> alle cellule e/o dell'incapacità di quest'ultime di utilizzarlo a livello mitocondriale (lattati superiori a 4 mmol/l). Qualunque sia la causa, il livello di lattato sierico è un forte indicatore prognostico di mortalità nel paziente settico, è indice di ipossia tissutale, precede le alterazioni dei parametri fisiopatologici e i suoi effetti sul microcircolo sono all'origine delle alterazioni d'organo che portano all'insufficienza multiorgano (MODS) e morte. Diversi studi hanno avvalorato il ruolo dei lattati nel predire l'outcome e nel guidare la terapia nella sepsi. "The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting" ( J. Bakker; T. C. Jansen) è uno studio pilota che ha valutato l'utilità del monitoraggio pre-ospedaliero dei lattati come indice prognostico di mortalità intra-ospedaliera nel paziente con sepsi .

## Concetti fondamentali: l'ipossia tissutale I lattati

- Ma se la perfusione è inadeguata si ha aumento dei lattati (*che vengono prodotti per glicolisi prima aerobica, poi anaerobica ed eliminati più lentamente attraverso fegato e reni, se ipoperfusi*): **iperlattatemia**, prima con PH normale, perché l'iperproduzione è aerobica stimolata dai mediatori della sepsi ("good lactate")
- La sua **clearance**, rappresenta un valido mezzo per comprendere l'evoluzione del quadro settico e la risposta ai trattamenti impostati.
- **CI Lattato = Lat t 0 – Lat t 1 / Lat t 0 % a 6 h (v.n. > 10 -15%)**
- **Il monitoraggio dei lattati e della loro clearance è indice diretto accettabile, e semplice sovrapponibile alla rilevazione di ScvO2 per monitorare la ossigenazione tissutale e per guidare la terapia**
- L'aumento del lattato sierico è considerato la conseguenza metabolica del ridotto apporto di O2 alle cellule e/o dell'incapacità di queste ultime di utilizzarlo a livello mitocondriale.
- **Lattati superiori a 4 mm/L (o 36 mg/dl)**

In conclusione si può affermare che, allo stato attuale, nel paziente settico, che sia ancora in pronto Soccorso o ricoverato in Medicina d'Urgenza o in Reparto di Medicina Interna le certezze derivano da metodiche non invasive: ecografia (VCI, torace, cuore) e clearance dei lattati.

### Bibliografia

1. Jones AE, Trzeciak S, Dellinger RP. Arterial pressure optimization in the treatment of septic shock: a complex puzzle. *Critical care* 2010; 14: 102.
2. Hauser B, Radermacher P. Right man, right time, right place?--on the time course of the mediator orchestra in septic shock. *Critical Care* 2010; 14(4): 180.
3. Schiraldi F, Guiotto G. Equilibrio acido base – Ossigeno – Fluidi e elettroliti, Mc Graw Hill, Milano, 2012
4. Testa A. Manual di Ecografia Clinica in Urgenza, Verduci editore, Roma, 2008.
5. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 659–663.
6. Nguyen HB, Rivers EP. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; 32(8): 1637–1642.
7. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Medicine* 2007; 33(11): 1863–1865.
8. Jansen TC, Van Bommel J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Critical Care* 2008; 12 (6): R 160.
9. Bellomo R, Reade MC. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Critical Care* 2008; 12(2): 130.
10. Bozza FA, Carnevale R. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. *Shock* 2010; 34(7): 40–43.
11. Daniels R. Surviving the first hour in sepsis: getting the basics right (a intensivists' perspective). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 2): 11–23.