

SHOCK SETTICO OSTETRICO

Maria Grassi

Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia - ASL n° 1 Toscana, Massa-Carrara

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Maria Grassi
Via Marina Vecchia, 202 - 54100 Massa
tel: +39 0585 254103; e-mail: grassimaria@virgilio.it

ABSTRACT

Obstetric septic shock is a rare but often fatal consequence of an infection caused by bacteria (Gram positive or negative) that are responsible for different conditions such as chorioamnionitis and urinary infections. Septic shock is associated with acute circulatory insufficiency, hypotension, kidney dysfunction, and fever. However, depending upon the pathogen which is responsible, the shock can be associated with other clinical manifestations. The treatment is pharmacological, surgical, and of cardiovascular support. New therapeutic strategies are used to reduce both the maternal and the fetal mortality.

Key words: *sepsis, pregnancy, shock*

RIASSUNTO

Lo shock settico gravidico è raro, ma spesso fatale. È causato da batteri Gram positivi, Gram negativi, aerobi, anaerobi e miceti, che determinano l'insorgenza di varie condizioni quali la corionamnionite e le infezioni delle vie urinarie. Lo shock settico si manifesta con insufficienza circolatoria acuta, ipotensione, tachicardia, ipo-anuria, tachipnea e iperpiressia. Al quadro clinico di base si aggiungono altre manifestazioni a seconda del microrganismo in causa: i Gram positivi producono uno shock caldo, caratterizzato da ipertermia; le tossine secrete dallo S. Aureo causano uno shock tossico, l'azione dell'endotossina secreta dai Gram negativi provoca lo shock endotossinico con ripercussioni a carico dei vari organi e apparati. Lo shock provoca variazioni degli esami ematochimici, della saturazione parziale dei gas nel sangue e dell'elettrocardiogramma. Il trattamento è farmacologico, chirurgico, di supporto emodinamico e cardiaco. Nuove strategie terapeutiche vengono impiegate per ridurre il tasso di mortalità materna e fetale.

Parole chiave: *sepsi, gravidanza, shock*

INTRODUZIONE

La sepsi in gravidanza è una patologia non comune, ma potenzialmente fatale (1). La gestante è particolarmente vulnerabile all'azione dei microrganismi, a causa di una condizione di labilità circolatoria ed anemia.

Lo shock settico è un quadro clinico dello shock ostetrico e si definisce come un'insufficienza circolatoria acuta indotta dalla sepsi, caratterizzata da ipotensione non responsiva ad adeguato trattamento idrico, tachicardia > 110 bpm e diuresi < 20 ml/h, tachipnea e iperpiressia (2, 3).

I danni d'organo sono rari, ma correlati ad elevata morbilità e mortalità: la sepsi può determinare circa il 20% delle morti materne (4).

EZIOLOGIA

Responsabili dello shock settico sono i batteri Aerobi e Anaerobi, spesso i Gram positivi, ancora più di frequente i Gram negativi, alcune volte il *Clostridium Perfringens* e ultimamente anche la

Candida (5).

Le patologie più frequenti che possono esitare in uno shock settico sono la batteriuria, la corionamnionite e la pielonefrite, mentre altre patologie, più rare ma possibili, sono rappresentate da: aborto settico, perforazione d'appendice, perforazione uterina (6-10). Inoltre, vi sono situazioni nelle quali è possibile contrarre una infezione da *Streptococco Beta-emolitico del gruppo B*, che possono degenerare in uno shock settico. Si distinguono condizioni a maggior rischio (travaglio pretermine, iperpiressia in travaglio, rottura prematura delle membrane amniocoriali > 24 ore, frequenza cardiaca > 160 bpm) ed a minor rischio (diabete pregravidico, gravidanza plurima, rottura prematura delle membrane > 12 ore) (11, 12).

CLINICA

Il quadro clinico dello shock settico presenta, oltre alla sintomatologia di base tipica dell'insufficienza circolatoria, caratteristiche peculiari determinate dal microrganismo in causa (13).

I Gram positivi provocano il cosiddetto "shock caldo", causato dalla

vasodilatazione periferica che determina ipertermia con cute calda e secca; la volemia e il volume minuto cardiaco sono inizialmente normali; successivamente, l'alterata permeabilità e l'ipotonio del microcircolo causano emoconcentrazione e ipovolemia. L'ipodinamica cardiaca conduce nei casi più gravi a danno del miocardio.

Lo Stafilococco Aureo, per azione delle tossine TSST-1 ed enterotossina, causa la "sindrome dello shock tossico" (TSS), mortale nel 5 - 10% dei casi. Lo shock tossico si manifesta con ipertermia improvvisa, severo danno cardiovascolare e polmonare insorto repentinamente, emoconcentrazione, ipotensione, edema sottocutaneo, eruzione scarlattiniforme al tronco e alle estremità, vomito, diarrea, seguiti da insufficienza cardiocircolatoria, epatica e renale. Il decorso clinico dipende dall'estensione del danno d'organo. L'insufficienza renale è reversibile in quasi tutti i casi.

In rari casi è coinvolta la *Listeria*, batterio gram positivo, per contaminazione del cibo, del suolo e dell'acqua che si moltiplica nei fluidi biologici (sangue, ascite). La *Listeria* provoca una patologia simil-influenzale aspecifica ed ha solitamente una bassa virulenza, ma può determinare l'aborto spontaneo, la morte endouterina del feto o il parto pretermine.

Il quadro clinico prodotto dai batteri Gram negativi è lo "shock endotossinico". È il più caratteristico e frequente, perché la larga utilizzazione di antibiotici ha selezionato ceppi resistenti. È causato da aborto settico, pielonefriti gravi, endometrite. La tossina liberata per lisi batterica agisce provocando una vasocostrizione periferica, con aumento delle resistenze e sequestro di sangue nel microcircolo inducendo la formazione di aggregati piastrinici e il deposito intravascolare disseminato di fibrina con quadro tipico della coagulopatia da consumo, occlusione dei vasi e conseguente ipoperfusione tissutale. Si innesca dunque un circolo vizioso che peggiora ulteriormente la già precaria situazione, perché l'alterata condizione del microcircolo determina un'attivazione reattiva del sistema simpatico, con iperinnervazione di catecolamine e quindi incremento della vasocostrizione periferica, aggravamento dell'ipoperfusione tissutale, anossia stagnante e acidosi metabolica.

Il quadro clinico dello shock endotossinico si manifesta con iperpiressia (38,5° - 40°C), vomito, diarrea, tachipnea, tachicardia, ipotensione, oliguria e obnubilamento del sensorio. La fase acuta porta disturbi emodinamici, insufficienza respiratoria e insufficienza cardiaca che si manifesta con insufficienza ventricolare sinistra, indicata da aumento della pressione ventricolare telediastolica; si instaura ischemia cerebrale fino al coma progressivo. Superata la fase acuta, in assenza di trattamento, subentra la morte per blocco renale, edema polmonare, anossia generalizzata, secondaria all'insufficienza respiratoria, aritmie cardiache, coagulopatia intravascolare disseminata, anossia cerebrale, variamente presenti.

L'infezione da *Clostridium perfringens* è rara, ma mortale nel 50% dei casi e consegue ad aborto procurato o spontaneo, rottura prematura delle membrane prolungata. Il *Clostridium* genera endometrite, e successivamente miometrite, con l'insorgenza di una gangrena gassosa (14). Si manifesta con emolisi intravascolare accentuata, ittero ed emoglobinuria, vomito e diarrea, disidratazione, ipotonia e insufficienza vascolare periferica: l'exitus avviene per collasso cardiocircolatorio e blocco renale da ipoperfusione.

Un impiego troppo frequente di antibiotici a largo spettro e sistemi invasivi diagnostici, come il prelievo transcervicale dei villi coriali, hanno aumentato moltissimo in questi ultimi tempi le superinfezioni da *Candida* (15).

TERAPIA DELLO SHOCK

Il gold standard è la triade terapia antimicrobica, supporto emodinamico, trattamento chirurgico. La terapia antimicrobica va instaurata tempestivamente somministrando farmaci ad ampio spettro d'azione, avendo previamente raccolto campioni biologici per poter poi eseguire l'antibiogramma e personalizzare la terapia. Molto importante è la prevenzione delle infezioni genitali o urinarie anche asintomatiche. Il timore di esporre il feto a rischio teratogeno per la somministrazione di farmaci deve essere valutato in base al tipo di chemioterapico, all'epoca gestazionale e alla gravità clinica della patologia.

Il supporto emodinamico mira a prevenire la disidratazione e lo scompenso metabolico mediante terapia infusione associata a destrano a basso peso molecolare (16). Per la correzione della ipotensione le trasfusioni di sangue possono rendersi necessarie, inoltre le funzioni vitali vanno monitorate regolarmente; se necessario occorre somministrare terapia marziale (16).

In caso di insufficienza cardiaca, con PVC > 15 cm di H₂O, la gittata cardiaca può essere migliorata con somministrazione di inotropi simpaticomimetici: un output cardiaco iniziale ridotto, infatti, è un cattivo fattore prognostico: pazienti decedute avevano depressa funzionalità ventricolare sinistra (17, 18). È opportuno perciò somministrare farmaci beta stimolanti e alfabloccanti, dato che lo shock determina stimolazione massiva dei recettori alfa adrenergici (19).

In caso di vomito, la testa in opistotono impedisce alla lingua di ostacolare il passaggio dell'aria e favorisce la fuoriuscita spontanea del materiale vomitato.

L'irrorazione cerebrale viene preservata mantenendo la testa ad un livello più basso del tronco e sollevando le estremità inferiori.

Per evitare l'ipotensione supina si posiziona la paziente in decubito laterale sinistro al fine di decomprimere la vena cava.

In caso di insufficienza respiratoria occorre applicare ossigeno in maschera o "tenda ad ossigeno" e procedere alla ventilazione assistita se c'è perdita o ottundimento della coscienza e dei riflessi (16).

L'intervento chirurgico mira a rimuovere l'iniziale focolaio infettivo e va eseguito immediatamente, anche se le condizioni generali non sono favorevoli; in caso di aborto settico si procede a revisione di cavità. L'insorgenza di gangrena uterina, la presenza di un ascesso uterino, o un persistente stato settico dopo evacuazione uterina, comportano l'isterectomia (17).

La terapia antibiotica materna va continuata anche nel puerperio associata a trattamento anticoagulante.

Una terapia iniziata in ritardo provoca permanenza a lungo termine di disfunzioni renali, epatiche o cerebrali; un esempio è la sindrome di Sheehan, raro esito a distanza di necrosi del tessuto ipofisario conseguente allo shock (20).

Ultimamente è stata proposta la somministrazione di insulina per un controllo ottimale della glicemia e somministrazione di proteina C attivata umana ricombinante o della sua forma ricombinante, il drotrecogin alfa attivato. Con tali accorgimenti si è ottenuta una riduzione relativa della mortalità del 19 - 43 % (21).

La proteina C attivata endogena ha proprietà antitrombotiche, profibrinolitiche e anti-infiammatorie e rappresenta un importante modulatore della risposta sistemica dell'ospite ad un'infezione severa. Gli effetti collaterali sono dovute alle proprietà antitrombotica e fibrinolitica del farmaco: episodi severi di emorragia si verificano nel 2,8% dei pazienti durante il periodo di infusione e nel 5,3% dopo circa 28 giorni dal trattamento. Pertanto il suo uso è sconsigliato nei pazienti con sanguinamento recente.

L'impiego dei corticosteroidi (idrocortisone, metilprednisolone, desametasone, ecc.) nel trattamento dello shock è piuttosto controverso. Sono stati impiegati per decenni, ad alte dosi, per iniezione endovena, ma ci sono seri dubbi sugli effettivi vantaggi di questa terapia: secondo alcuni studi risulta più opportuna l'utilizzazione precoce dei cortisonici a dosi elevate per brevi periodi (24-48 h), mentre nelle fasi avanzate dello shock i corticosteroidi non sembrano apportare benefici (22).

Secondo Fein (1), antimediatori ed antinfiammatori migliorano la sopravvivenza della popolazione generale ed ostetrica con sepsi severa.

La somministrazione di anticorpi policlonali specifici contro l'endotossina batterica da Gram negativi ha significativamente ridotto la mortalità (dal 39% al 22%) in pazienti con batteriemia e shock severo (dal 77% al 44%) (23). Tuttavia, questo trattamento comporta il rischio di trasmissione d'infezione (HIV, HBV), inoltre, la quantità di anticorpi policlonali necessari è elevata, e ciò non è facilmente realizzabile. In alternativa, la somministrazione di anticorpi umani monoclonali diretti contro l'endotossina batterica si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità in pazienti con batteriemia da Gram negativi (24). La terapia con antiendotossina si è dimostrata efficace nel ridurre drasticamente il danno d'organo.

Uno studio riporta l'uso di plasma congelato-seccato, ricco di IgG antiendotossina, in gravide affette da shock settico. Gli anticorpi

antilipolisaccaridi, essendo i lipopolisaccaridi attivatori della cascata settica, hanno determinato un aumento della pressione sanguigna in poco più di un'ora, con riduzione della mortalità dal 47% al 7% e riduzione dell'ospedalizzazione (25).

La plasmaferesi e la polimixina B possono rimuovere le endotossine circolanti (26).

Secondo recenti studi sembra che anche i fattori di necrosi tumorali siano mediatori dello shock settico (9, 13). L'immunizzazione passiva contro il TNF, somministrata 30 minuti dopo un'infusione di 2 ore di E. Coli, è risultata protettiva nei topi contro gli effetti letali dell'endotossina, migliorando la pressione sanguigna, le funzioni d'organo e riducendo la mortalità.

L'uso di un antagonista anti recettori di interleuchina1 ha dimostrato una drastica riduzione della mortalità (27). Sia i prodotti della ciclossigenasi che della lipossigenasi sono importanti modulatori della risposta settica: infatti l'ibuprofene, inibitore della ciclossigenasi, somministrato in pazienti settiche, ha prodotto miglioramento della pressione sanguigna, funzionalità cardiaca, ventilazione al minuto, ma non ha migliorato lo scambio gassoso (28).

In conclusione, la sepsi gravidica, pur essendo una patologia estremamente grave, può essere affrontata con mezzi terapeutici e di supporto innovativi e sempre più efficaci, fermo restando che si tratta sempre di una condizione clinica ad evoluzione imprevedibile e dunque di difficile gestione.

BIBLIOGRAFIA

1. Fein AM, Duvivier R. Sepsis in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13:709-22.
2. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:553-61.
3. Marzetti L, Framarino dei Malatesta ML. Shock Ostetrico. In: *Ginecologia e Ostetricia*. Monduzzi Ed., Bologna, 1987.
4. Figueroa Damian R, Arredondo Garcia JL. Current concepts in the pathogenesis and treatment of abortion and septic shock (part II). *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61:337-43.
5. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. Appleton Lange, Norwalk, 1989.
6. Zichella L, Santoro A. Le malattie in gravidanza. In: *Ginecologia e Ostetricia*. Monduzzi Ed., Bologna, 1987.
7. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Corionamnioite. In: *Patologia degli annessi fetali, Manuale di ginecologia e ostetricia*, 1995.
8. Hankins GDV, Whalley PJ. Acute urinary tract infections in pregnancy. *Clin Obstet Gynec* 1985; 28 : 266.
9. Figueroa Damian R, Arredondo Garcia JL. Current concepts in the pathogenesis and treatment of abortion and septic shock (part I). *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61:305-10.
10. Phelan JP. Uterine rupture. *Clinical Obstet Gynecol* 1990; 33: 472.
11. Nicholas G. Bacterial and fungal infections. *Manual of neonatal care. Joint program in neonatology*. Boston, 4° ed. 1998.
12. Chanal P, Howkins D. *Diabetes and pregnancy*. Butterworths, London, 1989.
13. Pearlman M, Faro S. Obstetric septic shock: a pathophysiologic basis for management. *Clinical Obstet. Gynecol* 1990; 32: 482.
14. Halpin TF, Molinari JA. Diagnosis and management of clostridium perfringens sepsis and uterine gas gangrene. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:53-7.
15. Paz A, Gonen R, Potasman I. Candida sepsis following transcervical chorionic villus sampling. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:147-8.
16. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Shock settico. In: *Shock ostetrico, Manuale di ginecologia e ostetricia*, 1995.
17. Bonnar J. Recent advances in obstetrics and gynaecology. Livingstone Ltd., ed. Edinburgh, 1977.

18. *Simpatico mimetici inotropi*. In: *Guida all'uso dei farmaci 2002 da: British National Formulary; ed. British Medical Association e della Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.*
19. Dale DC, Petersdorf RG. *Shock settico*. In: *Harrison, Principi di medicina interna*, 1988.
20. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Necrosi ipofisaria. Sindrome di Sheehan*. In: *Le alterazioni mestruali, Manuale di ginecologia e ostetricia*, 1995.
21. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. *For the recombinant human activated protein c worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis*. *N Eng J Med* 2001; 344:699-709.
22. Sprung CL. *The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock*. *N Engl J Med* 1984; 311:1137.
23. Ziegler EJ, McCutchan L, Fierer J, et al. *Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982; 307: 1225-30.
24. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. *Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: A randomized, double blind, placebo-controlled trial*. *N Engl J Med* 1991; 324:429-36.
25. Lachman E, Pitsoe SB, Gaffin SL. *Anti-lipopolysaccharide immuno-therapy in management of septic shock of obstetric and gynecological origin*. *Lancet* 1984; i:981-983.
26. Bjornvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al. *Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange*. *Br Med J* 1984; 288:439-41.
27. Fisher CJ, Slotman GJ, Opal S, et al. *Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) reduces mortality in patients with sepsis syndrome*. *American College of Physicians Annual Meeting, San Francisco*, 1991.
28. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al. *Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome: Effects of cyclooxygenase inhibition*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1095-146.