

Scompenso glicometabolico grave durante shock settico

Maria Marta Cravino*, Felice Urso**, Giuliana Arzilli*, Antonio Sechi*

*SC MeCAU, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

**SC Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

SINTESI

Il riscontro di iperglicemia è comunemente descritto in letteratura come complicanza in pazienti con stati settici, abbiano essi o meno una storia di diabete in anamnesi. Abbondante studi vi sono anche riguardo a scompensi glicometabolici in pazienti con leucemia e linfoma sottoposti a chemioterapia.

Il nostro caso risulta però essere interessante e peculiare in quanto non vi è menzione di livelli di glicemia così elevati ed apparentemente incompatibili con la vita. Altrettanto di rilievo è risultata essere la buona risposta terapeutica del paziente, nonostante lo stato di aplasia midollare e di compromissione generale di partenza.

Il signor C.C., di 48 anni di razza caucasica, si è presentato al nostro Dipartimento di Emergenza a seguito di importanti dolori addominali associati a nausea e diarrea da alcuni giorni.

Il paziente risultava seguito presso il Day Hospital di Oncologia del nostro ospedale per un linfoma non-Hodgkin follicolare a cellule B (stadio IVB) e non aveva in anamnesi altre patologie.

La prima diagnosi di malattia era stata fatta a gennaio 2008 e da marzo era stato sottoposto a cicli chemioterapici tipo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone) ogni 21 giorni, ultimo dei quali eseguito circa due settimane prima.

Alla nostra osservazione le sue condizioni generali sono apparse subito molto critiche.

Il paziente si presentava cachettico, disidratato, oligurico e scarsamente reattivo (GCS 10 E2V4M4).

I parametri clinici mostravano apiressia (T° 36,7) con severa ipotensione (PAO 70/45) e tachicardia (FC 120/min). La saturazione di ossigeno era di 95% in aria ambiente con una frequenza respiratoria di 40 atti per minuto.

L'emogasanalisi rivelava un'acidosi mista (pH 7,06) con ipossia, ipercapnia (pCO₂ 48,6 mhg), bicarbonati pari a 13,3 mmol/L e lattati 6,6 mmol/L; inoltre era presente una severa iperglicemia (2052 mg/dl) confermata dai dati laboratoristici.

Gli esami ematochimici mostravano una severa leucopenia, da probabile effetto post CHT (WBC totali

0,75/mm³, con neutrofili 0,57/mm³ e linfociti 0,16/mm³), PCR 16 (range di normalità sotto 0,5 mg/dl), procalcitonina 93 (valore normale < 0,05 ng/ml), insufficienza renale acuta (creatinina 3,8 mg/dl) con sodio corretto pari a 161 mg/dl e potassio nei limiti. L'elettrocardiogramma rivelava una tachicardia sopraventricolare tipo flutter atriale con un'onda di lesione ischemica subendocardica in sede infero-posteriore, confermata all'ecocardiogramma da alterazioni cinetiche e una frazione d'eiezione pari al 20%. La radiografia del torace risultava di norma e l'ecotomografia dell'addome mostrava una minima falda di versamento peritoneale, senza significative variazioni a carico degli organi parenchimatosi, associata alla presenza di multiple linfadenopatie in sede iliaca, lombo aortica e perisplenica.

Il severo scompenso glucidico è stato subito trattato con abbondante reintegro di liquidi, insulina e potassio endovena. È stato inoltre necessario, dato il quadro di shock settico nel contesto di un'aplasia midollare post CHT, un supporto del circolo con amine (noradrenalina 0,33 gamma/kg/min e dopamina 18 gamma/kg/min), idrocortisone e antibiotici ad ampio spettro (piperacillina-tazobactam, vancomicina, levofloxacina e fluconazolo) associati a fattori di crescita granulocitaria.

Nella ricerca del focolaio infettivo è stata eseguita una TC *total body* che rivelava un focolaio di polmonite al lobo inferiore sinistro.

Il paziente è stato quindi inizialmente sottoposto a ventilazione non invasiva di supporto (ventilazione meccanica non invasiva, NIMV), ma a seguito del progressivo peggioramento degli scambi respiratori alle emogasanalisi seriate, si è resa necessaria intubazione orotracheale e il trasferimento nel reparto di Rianimazione.

Lo scompenso glucidico è stato normalizzato in circa 18 ore, con un progressivo miglioramento anche dal punto di vista emodinamico e cardiocircolatorio (Tabella 1).

La coltura endotracheale e le emocolture hanno evidenziato la presenza di *Stenot. maltophilia* e *Candida glabrata* per cui è stato necessario sostituire il fluconazolo con il caspofungin.

Dopo una settimana il paziente è stato estubato e trattato con NIMV e drenaggio pleurico a causa di un cospicuo versamento pleurico sinistro.

Inoltre, data la persistenza di insufficienza renale, è stata necessario eseguire emodialisi giornaliere.

Dopo circa 15 giorni il paziente è stato trasferito in buon compenso cardiorespiratorio e metabolico presso la Medicina d'Urgenza del nostro ospedale per il proseguimento delle cure.

Considerazioni

Numerosi studi hanno dimostrato come la celerità e l'appropriatezza della terapia somministrata nelle prime ore di insorgenza di una sepsi severa possono influenzare l'outcome del paziente.

Emblematico in tal senso è il protocollo validato nel trattamento della sepsi grave e dello shock settico ideato dal Dr. E. Rivers (*Early Goal Directed Therapy*) che porta a una netta riduzione della mortalità. L'approccio, a tappe, per essere efficace deve essere iniziato entro le prime 6 ore, quindi necessariamente già in Pronto Soccorso, e permette il raggiungimento di obiettivi fisiologici intermedi, per ottimizzare il precarico, il postcarico, la contrattilità cardiaca e

dunque l'appropriata ossigenazione tissutale. Listituzione di terapia antibiotica ad ampio spettro deve avvenire entro le prime 3 ore dalla presentazione del paziente in Pronto Soccorso, senza attendere i risultati colturali.

Per quanto riguarda poi le indicazioni sul controllo della glicemia, nei pazienti settici, è consigliato l'utilizzo di insulina endovenosa per ridurne i valori a 150 mg/dl, eseguendo successivi seriatati controlli orari glicemici, sino alla stabilizzazione ed evitando con estrema cautela l'evoluzione verso l'ipoglicemia, altrettanto dannosa.

Il riscontro di iperglicemia in pazienti con stati settici, abbiano questi o meno una storia di diabete in anamnesi, è comunemente descritto a livello bibliografico sia come parte integrante di un meccanismo di risposta allo stress infettivo sia come complicanza.

Il nostro caso risulta però peculiare e sicuramente molto interessante dal momento che in letteratura non vi è menzione di livelli così elevati di scompenso glicemico, apparentemente incompatibili con la vita, neanche in pazienti come il nostro, ovvero affetti da neoplasie ematologiche e quindi trattati con terapie chemioterapiche e cicli steroidei che già da soli favoriscono il rialzo glicemico.

Nei pazienti settici in terapia intensiva, l'iperglicemia, al momento del ricovero, e la durata dello scompenso glicemico sono riconosciuti, come *markers* di peggiore *outcome* e sono relati a un incremento di mortalità e morbilità, contribuendo a determinare numerose complicanze (neuropatia, insufficienza renale, anemia ecc.).

In letteratura sembra che le cellule normali si proteggano dall'iperglicemia mediante una *down-regulation* dei trasportatori cellulari del glucosio GLUT-1, -2 o -3 e che a una loro *up-regulation*, presente per esempio durante la sepsi, faccia seguito un eccessivo ingresso di glucosio nella cellula; la terapia insulinica intensiva potrebbe, quindi, prevenire la glucotossicità.

TAB. 1
Evoluzione dei parametri laboratoristici del paziente.

Giorno	1° (DEA)	2° (DEA)	3° (Rianimazione)	6° (Rianimazione)
WBC (x 10 ³ /ul)	0,75	0,53	0,650	12.530
Creatinina (mg/dl)	3,8	3,3	3,3	5,3
Na ⁺ mmol/L	129	149	157	157
LDH UI/l	517	982	1822	2321
pH	7,06	7,15	7,38	
Glicemia (mg/dl)	2052	934	357	131
PCR (mg/dl) n.n. < 0,5	16,2	14,8	24,4	45

Numerosi sono gli studi condotti per valutare gli effetti di un controllo aggressivo delle glicemie: primo tra tutti quello condotto da Van den Berghe *et al.*, pubblicato su *NEJM* nel 2001, in cui veniva diffusamente raccomandato un trattamento intensivo per controllare la glicemia nei pazienti settici (entro un range di valori tra 80-110 mg/dl), supportato da dati che dimostravano un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Tuttavia, sebbene alcune linee guida raccomandino uno stretto controllo della glicemia nei pazienti critici, attualmente non vi è su tale argomento una chiara e univoca evidenza tra le tante sistematiche review e metanalisi presenti in letteratura. I risultati degli studi, infatti, sembrano essere contrastanti ed emergono spesso i rischi e le incertezze relate a un approccio sul controllo glicemico troppo aggressivo. A tal proposito, un interessante e ampio studio internazionale randomizzato è apparso su *NEJM* nel 2009 (*Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients*) e ha coinvolto malati adulti critici (oltre 6000 pazienti in 42 diversi ospedali). Il lavoro ha dimostrato come se si utilizza un intensivo controllo glicemico (81-108 mg/dl), rispetto al mantenere i valori uguali o inferiori a 180 mg/dl, il rischio assoluto di morte risulta aumentato del 2,6% a 90 giorni. Quindi un eccessivo e più intensivo monitoraggio glicemico non può essere raccomandando negli adulti critici, essendo superiore in termini di mortalità, probabilmente per gli avversi effetti che hanno sul sistema cardiovascolare sia l'ipoglicemia sia l'eccesso di insulina.

Altre analisi letteraturali mostrano inoltre come vi sia un'associazione tra mortalità ed elevate dosi di insulina, giustificata dalla grave insulino-resistenza dei malati più gravi (e a rischio maggiore) e come i

benefici terapeutici siano da attribuire al migliore controllo glicemico/metabolico, più che alla dose assoluta di insulina somministrata.

In conclusione, nonostante la mancanza di una chiara evidenza a tale riguardo, sicuramente nella nostra esperienza è di fondamentale importanza il mantenimento di una glicemia vicina al range fisiologico (< 150 mg/dl), nel paziente sia diabetico sia non, associata all'utilizzo precoce e corretto del protocollo di Rivers. Questo porta a ottimi risultati in termini di riduzione di mortalità e morbilità nei pazienti settici e permette, inoltre, di ottenere buone risposte terapeutiche anche in pazienti come il nostro, caratterizzati in partenza da uno stato di aplasia midollare, associato a una grave e severa compromissione generale e dell'assetto glicometabolico.

Bibliografia

- Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1769-1776.
- Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Therapy insight: the effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(3): 270-278.
- Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 2003; 63(7): 625-636.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.*; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
- Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intens Care Med* 2008; 34: 17-60.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
- Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-1195.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.