



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Tesi di Dottorato in Malattie Infettive, Microbiologia e  
Sanità pubblica**

**“TROMBOSI SETTICA DA BACILLI GRAM NEGATIVI IN  
TERAPIA INTENSIVA:  
UNO STUDIO RETROSPETTIVO CASO CONTROLLO.”**

Relatori

**Prof. Mario Venditti**

**Prof.ssa Gloria Taliani**

Dottoranda

**Martina Spaziante**

# INDICE:

## SESSIONE I

<b>CAP1. -TROMBOSI SETTICA.....</b>	<b>pag. 3</b>
1.1 Introduzione e definizione .....	pag. 3
1.2 Patogenesi .....	pag. 4
1.3 Eziologia e varianti cliniche.....	pag. 13
1.4 Epidemiologia.....	pag. 18
1.5 Clinica.....	pag. 26
1.6 Approccio diagnostico.....	pag. 29
1.7 Terapia.....	pag. 31
1.8 Screening della trombosi venosa profonda in terapia intensiva.....	pag. 37

## SESSIONE II

<b>CAP.2 -MATERIALI E METODI.....</b>	<b>pag. 38</b>
2.1 Design dello studio e popolazione in studio.....	pag.38
2.2 Definizioni.....	pag 41
2.3 Criteri di inclusione e di esclusione.....	pag 44
2.4 Dati microbiologici.....	pag 45
2.5 Analisi statistica.....	pag 46
<b>CAP.3 -OBIETTIVI DELLO STUDIO.....</b>	<b>pag 46</b>
<b>CAP.4 -RISULTATI.....</b>	<b>pag 47</b>
<b>CAP.5 - DISCUSSIONE.....</b>	<b>pag 55</b>
<b>CAP.6 -CONCLUSIONI.....</b>	<b>pag 61</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag 63</b>

## **CAP.1 -TROMBOSI SETTICA**

### **1.1 -INTRODUZIONE E DEFINIZIONE**

La trombosi settica è una entità nosologica caratterizzata dalla presenza di un processo trombotico a carico di una vena superficiale o profonda associato all'interessamento flogistico-suppurativo della parete venosa e dei tessuti perivascolari (Foris LA, Bhimji SS et al 2018) e a uno stato settico con batteriemia tipicamente persistente per più di 72 ore.

I criteri clinici che orientano verso una diagnosi di trombosi settica sono:

- 1) la presenza di una batteriemia con emocolture persistentemente positive per almeno tre giorni consecutivi nonostante appropriata terapia antimicrobica con segni e sintomi di infezione in atto o con recidive di sepsi nonostante adeguato trattamento antibiotico in corso
- 2) contemporaneo riscontro di trombosi venosa ad uno dei seguenti esami strumentali (ecocolordoppler, TC, RMN o venografia)
- 3) esclusione di ogni altro possibile focolaio sepsigeno di infezione incluso quello endocarditico. (Sulaiman et al 2011).

Essa presenta diverse difficoltà diagnostico-terapeutiche particolarmente nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva in cui spesso la modalità di presentazione è piuttosto subdola e la diagnosi pertanto viene posta tardivamente (M.Kim H. Kwon et al 2015) soprattutto in seguito all'insorgenza di batteriemie non responsive a terapia antibiotica appropriata o dopo la comparsa di sepsi o shock settico. Nelle unità di terapia intensiva

inoltre, il problema assume ulteriore rilevanza poiché i pazienti ivi ricoverati sono particolarmente esposti al rischio di trombosi settica essendo spesso pazienti con compromissione del sistema immunitario, politraumatizzati, malnutriti, sottoposti a terapie corticosteroidi e a cateterizzazione venosa prolungata con multipli devices intravascolari (M.Kim H. Kwon et al 2015)

## **1.2 -PATOGENESI**

La trombosi settica presenta una patogenesi complessa caratterizzata da una stretta interazione tra trombosi e infezione. Il processo trombotico può essere la conseguenza dell'estensione del processo infettivo da un focolaio contiguo alla parete di un vaso venoso, oppure può costituire, nel corso di una batteriemia, un fattore favorente la persistenza dei germi nel circolo sanguigno, rappresentando il trombo un ottimo pabulum per la crescita microbica.

Data il ruolo centrale che riveste la trombogenesi nel determinismo della trombosi settica approfondiremo i processi alla base della patogenesi della trombosi.

La trombosi è un evento patologico che può manifestarsi in qualsiasi punto del sistema cardiovascolare. La sua presenza è stata documentata all'interno delle camere cardiache, nelle arterie, nelle vene ed anche a livello del microcircolo capillare. La dimensione e la forma dei trombi possono variare a seconda della sede ove si sono formati. Mentre a livello cardiaco, così come nel distretto arterioso, la trombogenesi è più frequentemente dovuta a fenomeni di turbolenza del flusso sanguigno (per tale motivo i trombi tendono a formarsi più spesso in vicinanza o in corrispondenza delle valvole), nel

compartimento venoso è la stasi a giocare un ruolo di primaria importanza. I trombi aderiscono alla superficie vascolare sottostante e tendono ad accrescersi in direzione del cuore: i trombi arteriosi quindi seguono una direzione retrograda rispetto al flusso ematico, mentre quelli venosi si accrescono in direzione del flusso. La parte apicale di un trombo, che spesso non aderisce saldamente alla parete vasale, più frequentemente va incontro a fenomeni di frammentazione e di embolizzazione.

Sia a livello microscopico che macroscopico i trombi presentano spesso delle striature, dette strie di Zahn, costituite dall'alternarsi di strati chiari dove sono presenti principalmente piastrine e fibrina e strati più scuri dovuti alla presenza di un maggior numero di cellule nucleate ed in particolare globuli rossi.

I trombi murali si formano all'interno di una cavità cardiaca o nel lume aortico. La loro formazione è favorita da patologie che danno luogo ad una anomala contrazione del miocardio quali aritmie, cardiomiopatie, ischemie cardiache. Anche patologie lesive dell'endomiocardio, quali miocarditi o traumi da catetere, possono dar vita a trombi murali cardiaci.

I trombi sulle valvole cardiache sono anche detti "vegetazioni". Batteri o miceti presenti in circolo possono aderire a valvole già danneggiate o causare direttamente una lesione valvolare; il danno endoteliale e l'alterazione del flusso ematico conseguente possono indurre la formazione di ampie masse trombotiche e dar luogo quindi ad una endocardite infettiva.

Vegetazioni sterili si possono formare su valvole native in soggetti con uno stato di ipercoagulabilità (endocarditi trombotiche non batteriche) o in

pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico dove danno luogo ad un'endocardite verrucosa non infettiva (endocardite di Libman-Sacks).

I trombi aortici si formano altresì in seguito all'ulcerazione di placche aterosclerotiche o alla dilatazione di formazioni aneurismatiche.

I trombi arteriosi sono in genere composti da un fragile reticolo di piastrine, fibrina, globuli rossi e leucociti degenerati. Si possono formare sia in seguito alla fissurazione di una placca aterosclerotica che come conseguenza di una serie di patologie determinanti un danno vascolare (ad es. vasculiti e traumi).

I trombi arteriosi sono in genere occlusivi e possono portare rapidamente a ischemia tessutale dei distretti irrorati. Le arterie che più frequentemente vanno incontro a trombosi sono le coronarie, seguite dalle arterie cerebrali e da quelle femorali.

La trombosi venosa (flebotrombosi) è quasi sempre occlusiva e il trombo spesso assume una forma di stampo del lume vascolare. Poiché si formano nel circolo venoso, che ha una ridotta velocità di flusso rispetto a quello arterioso, le maglie del reticolo di fibrina di questi trombi sono intessute di un maggior numero di globuli rossi sovrapposti (e relativamente poche piastrine) e sono perciò anche definiti trombi rossi o da stasi. La flebotrombosi interessa più frequentemente le vene degli arti inferiori (90% dei casi); tuttavia la formazione di trombi può avvenire anche negli arti superiori, nel plesso periprostatico o nelle vene ovariche e periuterine, nonché, in particolari circostanze, nei seni durali, nella vena porta o nella vena epatica.

I coaguli postmortem possono talvolta essere confusi con i trombi venosi antemortem, tuttavia sono in genere gelatinosi con una zona rosso scura declive dove si stratificano i globuli rossi per gravità e una zona chiara/giallastra superiore. Differentemente dai trombi rossi generalmente i coaguli postmortem non sono adesi alla parete vasale sottostante e non contengono le strie di Zahn.

E' ormai noto come siano diversi e complessi i fattori che partecipano alla genesi del processo trombotico all'interno di un distretto vascolare sia esso venoso che arterioso. Già più di un secolo fa il medico tedesco Rudolf Virchow (1821-1902), attraverso studi volti a chiarire l'eziologia dell'embolia polmonare, metteva in luce alcuni meccanismi fisiopatologici legati alla trombogenesi venosa. Questi fattori, che predispongono alla formazione di un trombo, sono oggi enunciati nella cosiddetta *triade di Virchow*(fig.1) e sono essenzialmente: (1) lesione endoteliale, (2) stasi o turbolenza del flusso ematico, (3) ipercoagulabilità del sangue.



Fig. 1 *Triade di Virchow*

## **1) Lesione endoteliale**

La lesione della membrana superficiale endoteliale porta inesorabilmente all'esposizione ed al contatto della matrice extracellulare subendoteliale con le componenti del torrente sanguigno e quindi ad una più rapida ed efficiente adesione piastrinica. Si ha inoltre un immediato rilascio di ADP e di fattore tissutale i quali, parallelamente all'inibizione della sintesi di prostaciclina e di ossido nitrico, producono un potente stimolo all'aggregazione piastrinica e all'attivazione della fase di contatto della cascata coagulativa. Qualora l'attività dell'ATIII non sia sufficientemente veloce ad idrolizzare la trombina si avrà un aumento della formazione di polimeri di fibrina. Quando il reticolo di fibrina diventa sufficientemente stabile partecipa al trattenimento dal circolo ematico di emazie e leucociti col conseguente accrescimento dimensionale del trombo. Cellule endoteliali danneggiate possono quindi produrre una maggior quantità di fattori procoagulanti (ad es. molecole di adesione piastrinica, fattore tissutale, PAI) o ridurre la sintesi di fattori anticoagulanti (ad es. trombomodulina, PGI<sub>2</sub>, t-PA).

La perdita dell'equilibrio dinamico instauratosi tra attività pro- e antitrombotiche può essere determinata da diversi fattori capaci di causare un danno della superficie endoteliale, tra cui:

- Fattori meccanici principalmente legati a traumi esterni, a procedure mediche quali il posizionamento di devices intravascolari oppure a interventi chirurgici. A questo gruppo appartengono anche i danni da calore o i danni causati da un'aumentata turbolenza del flusso ematico, come può avvenire in caso di ipertensione arteriosa, stenosi vascolari e aneurismi.

- Fattori tossici o chimici costituiti da molecole che possono spiegare un'azione tossica nei confronti delle cellule endoteliali. Queste possono essere sostanze esogene quali farmaci, sali biliari e mezzi di contrasto radiologico o composti endogeni in concentrazioni patologiche come si può riscontrare nell'ipercolesterolemia (aumento delle LDL) e nell'iperomocisteinemia. L'intossicazione da monossido di carbonio, così come quella da cianuro o la stasi sanguigna, comportano un danno anossico con conseguente necrosi delle cellule endoteliali.
- Fattori immunologici rappresentati dallo sviluppo di autoanticorpi specifici capaci di legare alcune componenti endoteliali e di attivare il complemento oppure dalla formazione di immunocomplessi che innescano una risposta cellulare infiammatoria tramite il reclutamento dal torrente ematico di linfociti citotossici. Questi ultimi sono capaci di danneggiare l'endotelio sia direttamente, mediante il rilascio di perforine, che indirettamente tramite la produzione di chemochine. Anche linfociti, granulociti neutrofilii, eosinofili e macrofagi possono essere effettori dell'immunità cellulare anti-endotelio.
- Fattori infettivi, in particolare infezioni sostenute da batteri Gram negativi, che possono indurre gravi danni alle cellule endoteliali, in particolare a livello del microcircolo. L'endotossinemia favorisce l'aggregazione piastrinica, la liberazione di enzimi leucocitari ad azione citotossica e la produzione di radicali superossidi. Il lipopolissaccaride (LPS) batterico, altresì, favorisce l'attivazione della via alternativa del complemento la cui azione esterasica porta, in ultimo, alla lisi cellulare. Inoltre l'LPS è in grado di attivare macrofagi ed endotelioцитi stimolandoli a produrre citochine proinfiammatorie che risultano tra i principali determinanti del danno

endoteliale, causa della formazione e del mantenimento del processo trombotico.

Con meccanismi diversi virus e parassiti possono determinare un danno diretto alle cellule endoteliali portandole alla necrosi. I virus, inoltre, possono innescare meccanismi autoimmuni tra cui la produzione di autoanticorpi.

## **2) Alterazione del flusso ematico**

In condizioni fisiologiche il flusso sanguigno normale è laminare. Ciò significa che all'interno di un vaso il sangue tende a disporsi in strati cilindrici concentrici ove quelli centrali scorrono più velocemente rispetto a quelli periferici. Gli elementi figurati del sangue tendono quindi a scorrere negli strati più interni del vaso in base alle loro dimensioni e densità. Le piastrine tendono a disporsi nelle zone leggermente più periferiche rispetto alle emazie ma rimangono comunque separate dalla superficie endoteliale da uno strato di plasma che scorre a minor velocità. Inoltre, la repulsione elettrostatica tra membrane cellulari partecipa a mantenere separate le piastrine dalle cellule endoteliali. Vari fattori possono alterare il normale flusso laminare del sangue portando in ultima analisi alla genesi del processo trombotico. Tra questi fattori vi sono alcuni che riducono la velocità o la regolarità del flusso quali la stasi ematica, le irregolarità nella parete vasale, i bruschi cambiamenti di direzione del flusso (biforcazioni vasali, archi arteriosi, stenosi). Altri fattori possono condizionare la formazione di vortici (e quindi di un flusso turbolento) quali aneurismi, sacche valvolari, ectasie e restringimenti. Questi cambiamenti emodinamici inducono una diversa espressione di geni codificanti proteine della superficie endoteliale che favoriscono l'attivazione

dell'endotelio, l'attività procoagulante e l'adesione leucocitaria. L'interruzione del flusso laminare porta al contatto delle piastrine con le cellule endoteliali. In ultimo la stasi e/o il flusso turbolento impediscono la rimozione e la diluizione dei fattori della coagulazione attivati e l'afflusso di fattori inibitori della coagulazione.

Nelle vene a decorso tortuoso e ricche di valvole la velocità del sangue, già di per sé ridotta nel circolo venoso, tende ad essere rallentata ulteriormente fin quasi alla stasi completa. Per questo motivo i trombi venosi frequentemente iniziano nelle tasche delle valvole venose degli arti inferiori.

### **3)Ipercoagulabilità**

I meccanismi attraverso i quali le alterazioni dell'emostasi condizionano la formazione di trombi all'interno dell'albero vascolare sono essenzialmente tre.

- Aumentata attività dei fattori dell'emostasi: a questa categoria appartengono ad esempio le piastrinosi tipiche di alcune sindromi mieloproliferative. Le piastrine in circolo appaiono, oltre che aumentate di numero, anche di forma e volume abnorme e mostrano una maggior sensibilità agli stimoli proaggreganti.

Numerose sono le condizioni patologiche che, sotto l'influenza di stimoli citochimici e ormonali, possono indurre la nascita di popolazioni piastriniche che mostrano un'aumentata attività adesiva e aggregativa.

Alcune situazioni cliniche inoltre possono portare ad un'aumentata liberazione in circolo di fattori dell'emostasi ad attività procoagulante come ad esempio la tromboplastina tissutale. Tra queste condizioni le più studiate

risultano essere i traumi, gli interventi chirurgici, i tumori e le patologie che comportano un' abbondante necrosi cellulare.

- Deficiente controllo dell'attivazione dell'emostasi. Alcune antiproteasi hanno un ruolo determinante nel regolare la cascata coagulativa. La deficienza congenita di alcune antiproteasi, quali l'antitrombina III (che inibisce la formazione della trombina), la proteina C (che blocca l'attivazione del Fattore V e del Fattore VIII) conduce ad un disequilibrio tra fattori procoagulanti ed anticoagulanti. Pazienti affetti da tali patologie presentano trombosi venose e tromboembolie ricorrenti fin dall'età giovanile.
- Deficiente attività fibrinolitica: una deficienza di plasmina, dovuta ad una riduzione dei livelli di plasminogeno o di attivatore del plasminogeno, così come anche ad un abnorme livello di inibitori del plasminogeno, comporta un aumentato rischio di formazione di trombi sia nel compartimento venoso che in quello arterioso.

Tra le forme morbose che conducono ad uno stato di ipercoagulabilità secondario o acquisito figurano l'allettamento prolungato o l'immobilizzazione, l'infarto del miocardio, la fibrillazione atriale, la coagulazione intravasale disseminata, la trombocitopenia indotta da eparina e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Un non trascurabile rischio di trombosi si ha inoltre in caso di sindrome nefrosica, stati iperestrogenici (gravidanza e postpartum), anemia falciforme, uso di contraccettivi orali ed abitudine tabagica.

### 1.3 -EZIOLOGIA E VARIANTI CLINICHE

Le principali condizioni di rischio per l'insorgenza di una trombosi settica sono il prolungato cateterismo venoso con multipli cateteri centrali, stati di ipercoagulabilità (sindromi trombofiliche, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi), immunodepressione, i traumi severi, la presenza di una neoplasia maligna, la tossicodipendenza per via endovenosa, le sepsi del periodo puerperale e le infezioni severe dell'orofaringe con coinvolgimento della giugulare interna (Sulaiman et al 2011).

Sebbene possa anche manifestarsi senza una causa apparente, la maggior parte delle tromboflebiti settiche delle vene periferiche deriva da una soluzione di continuo della cute e della parete venosa come può succedere ad esempio nei pazienti con gravi ustioni. Molto spesso sia la trombosi settica della vena cava superiore e inferiore che quella a carico dei vasi venosi periferici è causata dalla cateterizzazione venosa con device intravascolari come cateteri venosi centrali (CVC) e cateteri venosi centrali inseriti in periferia (PICC) ma può anche derivare dalla somministrazione di farmaci o dall'uso di droghe per via endovenosa (Foris La, Bhimji SS. 2018). Le tromboflebiti settiche profonde, non associate a catetere intravascolare possono derivare da diverse condizioni cliniche come diverticoliti, endometriti, malattia infiammatoria pelvica, infezioni intraddominali e aborto settico. L'eziologia prevalente delle tromboflebiti settiche è rappresentata dallo *S. aureus*; seguono gli stafilococchi coagulasi negativi, la *Candida* e i gram negativi aerobi nosocomiali in particolare *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia* (David R. Andes, Andrew W. Urban et al 1998). Nei pazienti ustionati l'eziologia può essere polimicrobica. (Foris LA, Bhimji SS 2018).

Esistono diversi tipi di tromboflebiti settiche ben riconosciute come entità cliniche anche se, fortunatamente, alcune di esse sono piuttosto rare. Tra queste ritroviamo la sindrome di Lemierre, nota anche come necrobacilloso e descritta nel 1936 da Andre' Lemierre. Si tratta di una rara e potenzialmente fatale condizione clinica che si manifesta come complicanza di una orofaringite acuta che evolve in ascesso peritonsillare con successiva estensione del processo infettivo in sede cervicale. Il processo flogistico determina così una trombosi suppurativa della giugulare interna che a sua volta può essere fonte di emboli settici metastatici, in particolare polmonari (CP Sinave, GJ Hardy, et al Medicine 1989; 68:85-94).

I microrganismi coinvolti nella eziopatogenesi della sindrome sono in genere batteri gram-negativi anaerobi e in particolare il *Fusobacterium necrophorum*. Clinicamente la sindrome si manifesta con febbre elevata, odinofagia, vomito e intenso dolore in sede cervicale. La diagnosi è confermata dall'evidenza di trombosi venosa della giugulare interna, in genere all'angio-TC o RMN cervicale, contestualmente al riscontro di una batteriemia da bacilli gram negativi anaerobi a seguito di una infezione faringo-tonsillare.

Se non prontamente riconosciuta e trattata la sindrome di Lemierre è gravata da una elevata letalità.

Un altro tipico esempio di trombosi settica profonda è la trombosi settica del seno cavernoso, anche questa piuttosto rara. In genere è causata da infezioni del volto che possono coinvolgere il naso (es. foruncoli nasali), le orbite (cellulite orbitaria), il palato molle, le tonsille o i seni paranasali. I batteri causali raggiungono rapidamente le vene facciali o il plesso pterigoideo e

quindi il seno cavernoso attraverso la vena oftalmica superiore o inferiore (Southwick F.S et al, 1986).

L'eziologia prevalente è quella stafilococcica (70% dei casi); seguono streptococchi e anaerobi in particolare quando l'infezione è a partenza da una sinusite batterica o da un ascesso odontogeno. I sintomi iniziali consistono in cefalea o dolore facciale progressivamente ingravescente, in genere monolaterali e localizzati alla regione retrorbitaria e frontale. È frequente la febbre elevata. In seguito si sviluppano oftalmoplegia (tipicamente del VI nervo cranico, allo stadio iniziale), proptosi ed edema palpebrale che spesso divengono bilaterali. La sensibilità del volto può essere ridotta o assente. Segni di diffusione al sistema nervoso centrale sono la riduzione dello stato di coscienza, la confusione mentale e deficit focali neurologici. I pazienti possono anche avere anisocoria o midriasi per disfunzione del III nervo cranico, papilledema e perdita del visus. La trombosi del seno cavernoso spesso non viene diagnosticata a causa della sua rarità. Deve essere considerata in pazienti che hanno segni compatibili con cellulite orbitaria. Le caratteristiche che distinguono la trombosi del seno cavernoso dalla cellulite orbitaria comprendono disfunzione dei nervi cranici, coinvolgimento oculare bilaterale e alterazione dello stato mentale. La diagnosi è basata sugli studi di neuroimaging in particolare la RMN che risulta essere la metodica di elezione. Test complementari utili possono comprendere l'emocoltura e la rachicentesi.

La mortalità è del 30% in tutti i pazienti e del 50% in quelli con sottostante sinusite sfenoidale. Un ulteriore 30% sviluppa gravi sequele come

oftalmoplegia, cecità, disabilità secondaria ad ictus, ipopituitarismo, che possono essere permanenti.

La trombosi del seno laterale è una sindrome ad elevata letalità che si sviluppa generalmente come una complicanza dell'otite media in particolare delle forme croniche, della mastoidite e del colesteatoma. Essa si caratterizza pertanto a pieno titolo come tromboflebite, ovvero un'infezione che si diffonde per contiguità da un focolaio adiacente, in cui i polimorfonucleati giungono al trombo attraverso la tonaca adventitia (Graß SK1, Welkoborsky HJ1 et al Laryngorhinootologie. 2016). La diffusione dell'infezione dall'orecchio medio e dalla mastoide avviene attraverso l'osso eroso confinante. Esordisce in maniera spesso paucisintomatica con febbre e cefalea oppure con edema e dolore della regione mastoidea (segno di Griesinger, fig.2). Ben presto compaiono i segni dell'ipertensione endocranica (cefalea, nausea e vomito), febbre, convulsioni e compromissione del sensorio. Rari i deficit neurologici focali, più frequenti in caso di comparsa di ascesso cerebrale, una temibile complicanza della tromboflebite settica del seno laterale. Quando il processo si estende al seno petroso inferiore si ha paralisi dell'abducente e interessamento del trigemino. Se la trombosi settica giunge ad interessare il bulbo della giugulare e la giugulare interna compare torcicollo miogeno.



Fig. 2 *Segno di Griesinger*

Altro noto esempio di tromboflebite settica profonda è la pileflebite. Si tratta di un processo flogistico a carico della vena porta, in genere secondario a processi infettivi che coinvolgono organi endoaddominali (per lo più appendiciti acute, peritoniti, colecistiti, coledociti, pancreatiti necrotizzanti) o alla presenza di formazioni patologiche come tumori, cisti, aneurismi voluminosi, che comprimono la vena porta o i suoi rami (Foris La, Bhimji SS 2018).

L'affezione può colpire il tronco della vena porta (si parla in questo caso di pileflebite tronculare) o uno dei suoi rami di origine (es. pileflebite splenica) da cui poi diffonde, in senso ascendente, alla vena porta. Ne derivano spesso gravi perturbazioni dell'equilibrio emodinamico dell'intero sistema circolatorio portale o di uno dei suoi distretti. La sintomatologia può essere diversa, a seconda della localizzazione, dell'estensione e della natura del processo flogistico. Nelle forme troncolari, che spesso costituiscono una complicanza di processi suppurativi endoaddominali, si ha febbre, epatomegalia e splenomegalia, talora comparsa di ascite, emorragie intestinali e vomito biliare. L'eziologia è prevalentemente rappresentata dalle

Enterobacteriaceae e dagli anaerobi (R. M. Plemmons, D. P. Dooley et al Clinical Infectious Diseases 1995)

Per concludere il discorso sulle trombosi settiche profonde, viene qui riportata la tromboflebite settica pelvica che ha un' incidenza di circa 1 caso:3000 parti. Si presenta generalmente entro le prime tre settimane post-partum ed è dovuta a una lesione intimale delle vene pelviche causata dalla diffusione di una infezione uterina(endometrite), oppure dal trauma legato al parto stesso o al taglio cesareo.

Nella patogenesi di tale trombosi settica hanno un ruolo significativo sia lo stato di ipercoagulabilità tipico della gravidanza che la stasi venosa dovuta al ridotto flusso venoso nelle vene uterine e ovariche dilatate nel post-partum.(Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management Javier G. et al 2006).

## **1.4 -EPIDEMIOLOGIA**

In passato la tromboflebite settica/suppurativa era un evento infettivo che riguardava principalmente gli ustionati e le donne nelle prime settimane dopo l'espletamento del parto ed era gravato, inoltre, da un significativo tasso di mortalità. Attualmente ad essere principalmente coinvolti da questa patologia sono i neonati e gli anziani. I primi, verosimilmente a causa di un sistema immunitario non ancora del tutto sviluppato, i secondi per una maggior vulnerabilità dovuta ad un fisiologico declino delle funzioni immunitarie e alle multiple comorbilità.

Il problema assume particolare rilevanza all'interno dei reparti di terapia intensiva dove afferiscono pazienti che presentano indici di severità clinica

molto elevati e fattori di rischio per trombosi venosa profonda quali politraumi, infezioni sistemiche severe e allettamento. Questi pazienti, inoltre, vengono frequentemente sottoposti a procedure di posizionamento di cateteri endovascolari, indispensabili per la somministrazione di liquidi, di farmaci, di emoderivati e per l'infusione della nutrizione parenterale. Inoltre i devices intravascolari vengono utilizzati per il controllo dei parametri emodinamici e per la terapia emodialitica sostitutiva. Le potenziali complicanze dell'inserimento di tali cateteri endovenosi sono lo pneumotorace, l'emotorace, l'embolia gassosa, l'infezione e la formazione di trombi che possono aderire al catetere circondandolo a manicotto. Si stima che negli Stati Uniti le sepsi a partenza da un device intravascolare nelle unità di terapia intensiva ammontino a circa 80.000 ogni anno. Il rischio di infezione varia a seconda del tipo di catetere, dell'utilizzo che ne viene fatto, del sito di inserzione, dell'esperienza e del rispetto delle norme di asepsi da parte dell'operatore che posiziona il catetere. Anche la frequenza di utilizzo e la durata del cateterismo influenzano il rischio di infezione del device. (Mermel L.A. et al.,2009). La trombosi associata alla presenza di un CVC può essere di tre tipi: una semplice guaina pericateretere costituita da depositi di fibrina", una formazione trombotica aggettante nel lume del catetere o, in ultimo, una vera e propria trombosi murale. Da un punto di vista eziopatogenetico il posizionamento di un catetere endovascolare produce un insulto/danno alla parete venosa in corrispondenza del sito d'inserzione della cannula. Ciò conduce alla deposizione di uno strato di fibrina sulla superficie del catetere che favorisce la crescita, entro poche ore, di cellule muscolari lisce e di cellule endoteliali intorno al device. Questa guaina tende ad accrescersi dal sito di inserzione nel vaso. Successivamente il rallentamento

del flusso, così come l'erosione della parete dovuta ai movimenti del catetere all'interno del lume vasale, favoriscono rispettivamente l'adesione cellulare e l'accrescimento del trombo (Geerts W. et al 2014). Circa il tasso d'incidenza delle trombosi correlate ai cateteri vascolari i dati riscontrabili in letteratura presentano una certa disomogeneità. Ciò, verosimilmente, è da ricondursi alla diversità del disegno di studio, alle differenti modalità di selezione dei pazienti, al tipo di cateteri impiegati e alle metodiche di screening della trombosi. Una recente review di 25 studi condotti per indagare la presenza di TVP asintomatica in pazienti portatori di CVC ha mostrato una frequenza di questo fenomeno del 41% quando veniva effettuato lo screening mediante venografia e del 19% con l'ecocolordoppler (van Rooden CJ et al.,2005).

Un'altra revisione sistematica di 64 studi ha valutato il rischio di TVP degli arti superiori in 29 503 adulti portatori di un CVC. Il tasso medio di trombosi venosa profonda del braccio era complessivamente del 4,9%, in particolare del 6,7% nei pazienti oncologici e del 13,9% nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. (Chopra V et al., 2013).

I PICC presentano un maggior rischio di complicanze trombotiche rispetto ai cateteri venosi centrali. Inoltre l'incannulamento della vena succlavia è risultata essere una procedura meno spesso soggetta a complicanze trombotiche rispetto a quella della vena giugulare.

La trombosi e l'infezione sono due complicanze del posizionamento di un device intravascolare differenti ma tra loro strettamente legate. I microrganismi della flora cutanea o a partenza da un altro sito, in seguito ad un episodio batteriemico, possono colonizzare la guaina pericateretere e/o il

lume del catetere. La presenza di trombosi predispone alla colonizzazione batterica e quindi alla sepsi correlata al catetere venoso. Uno studio post-mortem condotto su 72 pazienti che avevano in sede un CVC al momento del decesso ha rivelato che tutti i pazienti morti in seguito a sepsi a partenza dal CVC (n°7) avevano una trombosi murale (su un totale di 31 pazienti con trombosi), mentre nessuno dei 41 pazienti che non presentavano trombosi nelle vene e/o negli atri alla morte aveva sviluppato una setticemia correlata al catetere venoso intravascolare ( $P < 0.01$ ). (Raad II et al. JAMA. 1994.)

Un altro studio effettuato su 265 pazienti in area critica evidenziava come il rischio di infezione e di sepsi era 2,6 volte maggiore nei pazienti con trombosi correlata al catetere (Timsit JF et al., 1998).

Viceversa, anche la sepsi può predisporre alla trombosi. In uno studio l'infezione correlata al CVC aumentava marcatamente il rischio di trombosi (24%) in confronto ai pazienti che nel loro decorso clinico non avevano presentato infezione (3%) (RR 17.6) (Van Rooden CJ et al. 2005).

L'incidenza attualmente registrata di tromboflebiti settiche correlate all'inserzione di cateteri venosi centrali ad inserzione periferica è di circa 0,5 casi di infezioni sistemiche per 1000 giorni di cateterizzazione.

Per i cateteri venosi centrali non tunnellizzati, non medicati l'incidenza è stimata intorno a 2,7 casi per 1000 giorni di cateterizzazione.

In ultimo circa il 4,2% dei pazienti ustionati sviluppa una tromboflebite settica a partenza da una vena superficiale. (Lisa A. Foris et al., 2018).

L'incidenza, la diagnosi e la terapia della tromboflebite settica pelvica si sono evolute profondamente nel secolo scorso. Le prime relazioni giunteci erano

prevalentemente descrizioni di casi di tipo ostetrico che si complicavano, in un numero significativo di volte, con l'aborto. Le tromboflebiti settiche in ambito ginecologico, invece, rappresentavano la minoranza. Fu Von Recklinhausen, alla fine del XIX secolo, a descrivere per la prima volta un'entità clinica in cui l'infezione pelvica originava dalla trombosi di una o di entrambe le vene ovariche, proponendo come approccio terapeutico l'escissione chirurgica dei suddetti vasi. I primi casi riusciti di legatura della vena pelvica come trattamento della piemia puerperale sono stati segnalati tra il 1898 e il 1902 da un certo numero di medici tedeschi tra i quali Bumm e Freund. Nel 1951 Collins pubblicò la sua esperienza su 70 donne sottoposte a intervento chirurgico e propose un primo modello patogenetico per la tromboflebite pelvica suppurativa. (Collins CG et al., 1951).

L'incidenza della malattia nel tempo ha avuto un andamento dinamico; ne è un chiaro esempio l'esperienza dello stesso Collins che al Charity Hospital di New Orleans, tra il 1941 e il 1969, riportò un totale di 202 casi (Collins GC et al., 1970).

Un rapporto successivo (1974-1981) descrisse solo tre casi nello stesso istituto.

Dati sovrapponibili furono rilevati da Josey e Stagers presso il Grady Memorial Hospital e l'Emory University Hospital, i quali constatarono un'incidenza di tromboflebite dello 0,05% (Witlin AG et al., 1995).

Nel decennio successivo (1980-1989), sia Dunnihoo DR et al., che altri ricercatori calcolarono un'incidenza simile. Infine, nel 1999 Brown e colleghi pubblicarono i dati raccolti in tre anni di esperienza circa il decorso clinico di

un totale di 44922 parti effettuati presso il Parkland Hospital. In seguito all'espletamento del parto 69 pazienti presentarono un'infezione prolungata. A quindici di queste pazienti fu fatta diagnosi di tromboflebite pelvica, tuttavia, in tutto il periodo di studio non fu riportata nessuna complicanza e/o decesso. Nello studio, quindi, fu riportata un'incidenza complessiva di tale patologia di 1:3000 parti. In particolare l'incidenza registrata fu di 1:9000 per il parto vaginale e di 1:800 per il taglio cesareo (Brown CE et al., 1999). Anche la mortalità ha avuto un drastico cambiamento nel corso dei decenni.

Williams e Miller riportarono, durante il primo quarto del ventesimo secolo, una mortalità media di circa il 50% nelle pazienti sottoposte a chirurgia. Collins riportò, invece, una sopravvivenza del 90% dopo legatura della vena cava inferiore e delle vene ovariche. Durante gli anni '80, la mortalità registrata è stata intorno al 4.4 % (Dunnihoo DR et al., 1991). (Garcia J. Et al., 2006).

Nel 1936, André Lemierre riferì di 20 giovani adulti sani ai quali inizialmente era stata posta diagnosi di faringotonsillite o ascesso peritonsillare. I primi segni d'infezione furono edema e tensione a livello del collo. Furono successivamente riscontrati una tromboflebite settica della vena giugulare interna, ascessi polmonari metastatici e setticemia anaerobica che portarono 18 di questi pazienti al decesso.

La sindrome di Lemierre è caratterizzata inizialmente da un episodio di orofaringite acuta che si complica con una trombosi della vena giugulare interna e una successiva possibile embolizzazione settica. I germi in causa sono gram-negativi anaerobi, in particolare *Fusobacterium necrophorum*.

Prima dell'avvento della terapia antibiotica, la sindrome di Lemierre era frequente e spesso fatale.

Con l'introduzione della penicillina negli anni '40, è divenuta una malattia molto rara tanto da meritarsi l'appellativo di "sindrome dimenticata" (Cappanera S et al., 2016).

A partire dagli anni '90 si è assistito a una notevole ripresa della sua incidenza. Ciò potrebbe essere dovuto sia ad un aumento dell'antibiotico-resistenza che ad un minor numero di pazienti con infezioni batteriche del cavo orale trattati con antibioticoterapia che comporterebbe un maggior rischio di esposizione a tale complicanza. (Karakos P.D. et al, 2009).

La sindrome di Lemierre, tuttora, colpisce di solito adolescenti o giovani adulti altrimenti sani. Si manifesta con un tasso globale compreso tra 1 e 10 casi per milione di anni-persona con un tasso di mortalità stimato del 4-9%. (Lisa. A.Foris et al., 2018).

La pileflebite è una condizione caratterizzata da una trombosi suppurativa della vena porta ed è una complicazione rara e potenzialmente mortale delle infezioni intra-addominali. Questa patologia fu descritta per la prima volta nel 1846 da Waller, che la identificò come la fonte di un ascesso epatico durante un'autopsia.

Nonostante i notevoli progressi delle terapie raggiunti nel secolo scorso, il tasso di mortalità per questa condizione clinica rimane alto. Infatti, pur contando sulle più moderne tecniche per immagini quali l'ecografia e la tomografia computerizzata (TC), ancora oggi la diagnosi può essere ritardata

in gran parte a causa dell'aspecificità dei sintomi clinici e della scarsa conoscenza del problema.

Un ritardo diagnostico e una non corretta gestione possono determinare un tasso di mortalità fino al 25%.

Siccome l'esperienza su questa malattia è limitata a singoli casi clinici aneddotici riportati in letteratura non è chiaro quale sia la reale incidenza e quale sia il più corretto iter gestionale della pileflebite. Si stima, comunque, che l'incidenza sia intorno ai 2,7 casi per 100.000 anni-persona. (Abraham MN et al., 2011) (Acosta S. et al., 2008).

Choudhry et al. ha recentemente effettuato una review dei casi di pileflebite diagnosticati tra il 2002 e il 2012 presso il Dipartimento di Chirurgia della Mayo Clinic. Sono stati identificati e valutati tutti i pazienti con una trombosi venosa mesenterica portale (PMVT) entro 30 giorni da un processo infiammatorio intra-addominale.

Nello studio sono stati inclusi novantacinque pazienti. L'età media dei pazienti alla presentazione era di 57 anni (range 24-88). I processi flogistici associati più comunemente erano pancreatite (31%), seguita da diverticolite (19%)(fig. 3). La batteriemia è stata osservata in 34 (44%) pazienti.

L'organismo più frequentemente isolato era lo *Streptococcus viridans*. Nel complesso è stato riportato un tasso di mortalità dell'11%. (Choudhry A. J. et al., 2016).

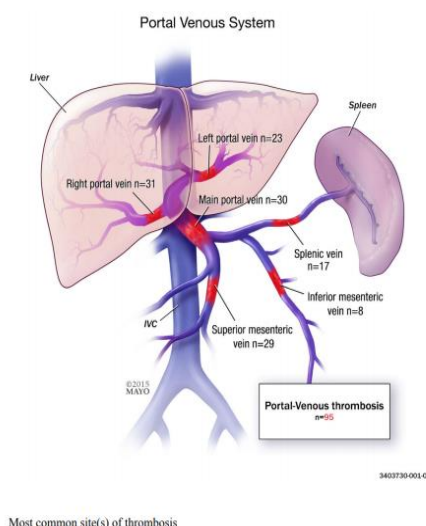


Fig. 3 Siti più frequenti di trombosi settica nel sistema portale e cause principali

Dopo l'avvento della terapia antibiotica la trombosi settica dei seni della dura madre è divenuta un evento estremamente raro.

Ciò non toglie che le infezioni del volto, dei seni mascellari, delle mastoidi, dell'orecchio medio e delle meningi si possono complicare con questa patologia potenzialmente letale.

Tuttora infatti, nonostante l'ampia disponibilità di antibiotici, la mortalità rimane molto alta. In particolare il tasso di mortalità per la trombosi settica del seno cavernoso è intorno al 30% mentre i pazienti con trombosi settica del seno sagittale superiore raggiungono un tasso di mortalità addirittura del 78%. (Southwick et al., 1986).

## 1.5 -CLINICA

Per quanto riguarda i segni clinici obiettivi maggiormente associati alla tromboflebite si annoverano quelli classicamente riscontrabili in caso di infiammazione:

- Tumefazione locale (tumor) dell'area interessata
- Eritema(rubor) della cute sovrastante
- Dolore(dolor) lungo il decorso del vaso venoso e dolorabilità alla compressione
- Eventuale limitazione funzionale (functio lesa) come impossibilità alla deambulazione nel caso di TVP agli arti inferiori

Possiamo effettuare una distinzione, in base alla profondità del vaso venoso interessato, tra tromboflebite superficiale e venosa profonda.

La tromboflebite superficiale colpisce le vene poste vicino alla superficie cutanea e si manifesta con arrossamento della cute associato a edema localizzato e dolore. Alla palpazione clinica, la vena può essere rilevata, assumendo le caratteristiche di un cordone duro, lineare e dolente alla palpazione. La stasi venosa può compromettere il trofismo dei tessuti circostanti ed essere complicata da sovrainfezioni batteriche (settica superficiale). Il processo coagulativo, soprattutto nelle trombosi venose superficiali safeniche vicino alla giunzione safenofemorale o safenopoplitea, può inoltre estendersi ai vasi venosi profondi con conseguente possibile trombosi venosa profonda.

La tromboflebite venosa profonda interessa invece gli assi venosi più grandi e profondi, localizzati lontano dalla superficie cutanea. Essa presenta caratteristiche cliniche di maggiore gravità manifestandosi con edema

generalizzato, calore ed eritema cutaneo in corrispondenza dell'area coinvolta, distensione delle vene superficiali, cianosi bruna, e più raramente con febbre e compromissione dello stato generale particolarmente quando si complica con un'infezione batterica (tromboflebite settica profonda). In questo caso sono riscontrabili i segni clinici della sepsi e possono verificarsi embolizzazioni settiche a distanza.

Se si verifica embolizzazione settica polmonare potranno manifestarsi distress respiratorio, tosse, dolore di tipo pleuritico e febbre elevata. Tra le possibili localizzazioni degli emboli settici ci sono le articolazioni e le ossa con i conseguenti segni clinici di artrite settica e osteomielite rispettivamente.

In caso di pervietà del forame ovale si può verificare embolizzazione settica paradossa con interessamento del circolo sistemico.

Quando la tromboflebite venosa profonda si manifesta a carico delle vene profonde degli arti determina inoltre una impotenza funzionale (functio lesa) per cui la deambulazione ma anche il solo contatto della pianta del piede col suolo diventano impossibili a causa dell'intensa sintomatologia algica.



Fig. 2 *Tromboflebite venosa profonda*

In un primo momento, può determinare una sintomatologia meno pronunciata (circa la metà dei casi è asintomatica), ma comporta un elevato rischio di embolia polmonare. TVP ed embolia polmonare rappresentano due manifestazioni cliniche distinte del tromboembolismo venoso ma circa il 40-50% dei casi di TVP è complicato da embolizzazione polmonare. La TVP può inoltre determinare una sindrome post-trombotica e insufficienza venosa cronica con alterazione del flusso del sangue attraverso le vene e alterato trofismo cutaneo con conseguente dermatite, discromie cutanee e gonfiore.

## **1.6 -APPROCCIO DIAGNOSTICO**

Il clinico dovrebbe porre il sospetto di trombosi settica ogni qualvolta un paziente presenti una batteriemia persistente per un periodo di tempo superiore alle 72 ore nonostante una terapia antibiotica appropriata e dopo esclusione di ogni altro possibile focolaio sepsigeno. (Lisa A. Foris et al, 2018).

Nonostante ciò, il riscontro di una batteriemia non è condizione indispensabile per poter porre il sospetto diagnostico di trombosi settica. Infatti, mentre nel caso delle tromboflebiti pelviche le emocolture sono positive nell'85% dei pazienti, nel caso della pileflebite le emocolture si positivizzano in meno del 35% dei pazienti e per tale motivo, in quest'ultimo tipo di infezioni, la terapia antibiotica è più spesso empirica. (Chirinos J.A. et al.,2006).

Oltre all'esame clinico di cui si è ampiamente già discusso, nel caso di forte sospetto l'imaging strumentale gioca un ruolo di primaria importanza per giungere ad una diagnosi di certezza.

Nel caso della trombosi pelvica la TC e la risonanza magnetica possono confermare il sospetto clinico (Brown CEL et al.,1986) ( Angel JL et al., 1984) ( Shaffer PB et al.,1981). Si ritiene che le due metodiche siano sovrapponibili nel consentire una diagnosi accurata. (Brown CEL et al.,1986) (Twckler DM et al.,1997)

La TC può mettere in evidenza uno slargamento della vena, una ipodensità del lume del vaso o un enhancement della parete vasale. La risonanza magnetica può offrire una migliore visualizzazione di dettagli riguardanti i tessuti molli quali l'edema e/o altri segni d'infiammazione. Entrambe le tecniche presentano dei limiti nella visualizzazione dei vasi di piccolo calibro, come i rami pelvici uterini e cervicali. In letteratura inoltre, è ben riportato come gli ultrasuoni abbiano un'utilità limitata nella diagnosi della trombosi venosa ovarica, sebbene possa avere un ruolo nel monitoraggio della risposta al trattamento (Johnson S.C. et al., 1998).

Per quanto riguarda la diagnosi strumentale nella Sindrome di Lemierre, la metodica di imaging di elezione è ancora oggetto di discussione. L'ecografia, che ha il vantaggio di essere facilmente disponibile, priva di radiazioni ed effettuabile anche al letto del paziente, ha però lo svantaggio di essere meno sensibile nell'identificare materiale trombotico di recente formazione e che quindi mostra una minore ecogenicità. Inoltre l'ecografia presenta maggiori limitazioni nello studio delle aree di tessuto più profonde presenti intorno alla clavicola e alla mandibola (Ungprasert P et al., 2015). La risonanza magnetica

(MRI) è una eccellente metodica per visualizzare tutte le strutture anatomiche e l'eventuale presenza di trombosi e/o di emboli settici, tuttavia è costosa e non sempre disponibile. Le scansioni TC sono più economiche e disponibili nella maggior parte degli ospedali, ma l'esame comporta l'esposizione a un'elevata dose di radiazioni. (Johannesen K.M. et al., 2016)

Nonostante lo sviluppo di nuove tecniche di imaging, la diagnosi di pileflebite rimane difficile e la mortalità è ancora elevata. La diagnosi precoce e il trattamento sono fondamentali per ridurre il tasso di mortalità e di complicanze. Le radiografie semplici, in caso di presenza di gas in corrispondenza dell'area della vena porta, possono solamente dare un iniziale giudizio indicativo. L'angiografia è la metodica che possiede la maggior sensibilità nel dimostrare la presenza di trombi nel lume della vena porta, ma è una procedura invasiva, a fini prevalentemente interventistici e perciò di raro utilizzo. Sono altresì ampiamente in uso tecniche quali l'ecografia con colordoppler, la enhanced-TC e la risonanza magnetica con studio angiografico che sono in grado di dimostrare la trombosi della vena porta e la sua estensione, o anche l'eventuale presenza di ascessi epatici. (Plemmons R.M. et al., 1995). In molti casi la diagnosi viene fatta solo dopo un intervento chirurgico o all'esame autoptico. L'esperienza con la tomografia con 18-fluorodeossiglucosio ad emissione di positroni è limitata, (Bleeker-Rovers CP et al., 2004) e sono necessari ulteriori studi per definirne il ruolo nella diagnosi di pileflebite.

Le analisi di laboratorio dimostrano un aumento pressoché costante degli indici infiammatori, mentre le transaminasi si muovono solamente nel 25% dei casi. (Chirinos et al., 2006)

La diagnosi di tromboflebite dei seni venosi della dura madre viene effettuata principalmente con la risonanza magnetica. In particolare il gold-standard diagnostico è la risonanza magnetica con venografia che oltre a non essere un esame invasivo, vanta la maggior sensibilità.

Come per lo studio della tromboflebite pelvica, gli ultrasuoni, a causa della loro scarsa penetrazione, non sono uno strumento diagnostico adeguato in caso di tromboflebite coinvolgente i seni durali.

## **1.7 -TERAPIA**

L'approccio terapeutico di prima scelta è quello conservativo che si avvale dell'utilizzo di una terapia antimicrobica diretta contro il germe causale e della terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare, eparina convenzionale o fondaparinux. La terapia antibiotica empirica, in attesa dei risultati microbiologici deve assicurare una copertura principalmente dello Stafilococco aureo, degli anaerobi (in particolare nella sindrome di Lemierre), delle Enterobacteriaceae e, se è presente il sospetto clinico di una tromboflebite settica da Candida, comprendere anche un agente antifungino (echinocandine, azoli o amfotericina B liposomiale). La terapia antibiotica dovrebbe avere una durata di almeno 4-6 settimane soprattutto in presenza di persistenti segni clinici e laboratoristici di sepsi anche se il trombo infetto è stato rimosso chirurgicamente (David R. Andes, Andrew W. Urban et al 1998)

Il ruolo della terapia anticoagulante nel trattamento delle trombosi settiche resta incerto. Uno piccolo studio retrospettivo su 8 pazienti con tromboflebite da Candida non ha mostrato benefici aggiuntivi della terapia anticoagulante

in termini di successo terapeutico e mortalità (Benoit D. Decruyenaere J. et al 1998). Da alcuni case reports e case series si evince che il trattamento dei pazienti con tromboflebite settica con la sola terapia antibiotica è stato risolutivo. (Singh 1993; Armstrong et al 2000).

Di contro una review sistematica di 14 articoli e 214 pazienti con tromboflebite settica, suggerisce che l'utilizzo di eparina in combinazione alla terapia antibiotica è associato a una mortalità più bassa e presenta una bassissima incidenza di complicanze emorragiche. (Falagas ME Vardakas KZ et al 2007). Sono però sicuramente necessari dei trials clinici randomizzati controllati per stabilire in maniera definitiva il ruolo della terapia anticoagulante nella gestione di tale patologia.

Sulla base delle principali evidenze disponibili la terapia anticoagulante dovrebbe essere utilizzata, quando non controindicata, nel trattamento delle trombosi settiche e iniziata precocemente. (Falagas Me Vardakas et al 2007).

Per le trombosi settiche associate a catetere intravascolare è fondamentale, quando clinicamente fattibile, la rimozione del device oltre al trattamento antibiotico prolungato per almeno 4-6 settimane.

L'approccio non conservativo può invece avvalersi della trombectomia chirurgica, della trombectomia endovascolare o della trombolisi endovenosa sistemica. In uno studio di Kim et al l'approccio conservativo ha determinato il miglioramento clinico in 26 pazienti (56,5% di quelli oggetto di studio) mentre è fallito in 20 (43,5%) pazienti, di cui 13 sono stati poi sottoposti alla trombectomia chirurgica. A parte un caso che si è complicato con un ematoma della ferita chirurgica, non sono state registrate altre complicanze legate alla

procedura e il successo terapeutico è stato raggiunto in 11/13 pazienti (84,6%). In particolare gli autori riportano che 5 pazienti con tromboflebite settica da Candida hanno tratto un pronto beneficio clinico dall'approccio chirurgico con immediata defervescenza e miglioramento dell'emodinamica.

L'approccio chirurgico viene principalmente adottato in caso di persistenza dello stato settico o di ricorrenti embolizzazioni settiche polmonari (David R.Andes, Andrew W. Urban et al 1998).

Il trattamento percutaneo endovascolare si avvale principalmente dell'infusione tramite catetere di agenti fibrinolitici (fibrinolisi o trombolisi farmacologica), della trombolisi farmaco- meccanica, della tromboaspirazione trans- catetere, della trombectomia meccanica o di una combinazione delle precedenti.

La terapia trombolitica percutanea mediante catetere è definita come il processo di lisi percutanea del trombo con l'utilizzo di uno strumentario interventistico dedicato e che si può ottenere attualmente con la semplice trombolisi farmacologica o farmaco- meccanica combinata.

Gli agenti trombolitici, anche chiamati fibrinolitici in quanto la fibrina è il costituente basilare del trombo, sono sostanze esogene che potenziano il naturale sistema trombolitico endogeno determinando in ultima analisi l'attivazione del plasminogeno. Essi includono la streptochinasi, l'urochinasi e l'attivatore tissutale del plasminogeno(r-tPA) ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante (alteplase e tenecteplase).

Alcuni autori ritengono che l'urochinasi interferisce sia con la formazione dei microtrombi che con l'integrità del biofilm potenziando così l'efficacia della

terapia antimicrobica (Block AA, Thursky KA et al Thrombolytic therapy for management of complicated catheter-related Candida albicans thrombophlebitis Intern Med J. 2009 Jan;39(1):61-3.)

Gli agenti trombolitici causano la dissoluzione del trombo in circa il 50% dei segmenti venosi interessati da trombosi non occlusiva e soltanto nel 10% dei casi di trombosi occlusiva (Subrata Kar, Richard Webel et al 2014)

Tra le tecniche consolidate per il rilascio locale di farmaco per la trombolisi farmacologica c'è l'infusione periodica forzata (pulse- spray technique) che consiste in una vigorosa infusione di farmaco intratrombotica che mira alla lacerazione del trombo e a creare una più ampia superficie di rilascio del farmaco stesso. Con questo metodo, si dovrebbe ottenere una maggiore penetrazione del farmaco trombolitico- azione enzimatica e una più elevata concentrazione del farmaco all'interno della lesione occludente, con conseguente tempo di procedura più breve.(Subrata Kar Richard Webel et al 2014).

Inizialmente la punta del catetere viene posizionata appena sopra l'estremità distale dell'occlusione, lasciando una piccola porzione occlusa non trattata, prevenendo in questo modo ogni possibile evento microembolico distale.

Tomomichi Kan'o et al descrivono il primo caso di tromboflebite settica della giugulare interna da S.aureo meticillino-resistente non responsiva a terapia medica e trattata poi con successo mediante questa moderna tecnica endovascolare.(Tomomichi Kan'o, Hiroshi Nishimaki et al 2013). La terapia fibrinolitica endovascolare può essere associata alla trombectomia

meccanica(trombolisi farmaco-meccanica) con conseguente maggiore probabilità di successo dell'approccio combinato.

Sono presenti comunque in letteratura diversi reports sull'utilizzo della trombolisi sia da sola che in combinazione alla trombectomia meccanica in cui è descritto un significativo peggioramento delle condizioni cliniche e dell'emodinamica verosimilmente legato al rilascio di emboli settici nel circolo sistemico(Umeda A. Mori M Acute septic shock during trombolysis...)

Controindicazioni assolute alla trombolisi sono un sanguinamento in atto e una recente emorragia intracranica. Le controindicazioni relative includono un intervento chirurgico maggiore non vascolare o un trauma negli ultimi 10 giorni, un tumore intracranico, un intervento chirurgico oculare o neurochirurgico negli ultimi 3 mesi, un recente sanguinamento gastrointestinale (10 giorni) o un recente evento cerebrovascolare documentato.

L. Sulaiman , J. Hunter et al descrivono un caso di tromboflebite settica della vena iliaca con embolizzazione polmonare in un tossicodipendente per via endovenosa, che, in seguito a fallimento della terapia medica e all'insorgenza di shock settico è stato efficacemente trattato con l' utilizzo della trombectomia meccanica percutanea(L. Sulaiman, J.Hunter et al British Journal of Anaesthesia 2010)

Anche Burgmans et al riportano il caso di un paziente con tromboflebite settica della vena cava inferiore refrattaria alla terapia medica e non suscettibile di intervento chirurgico trattata con trombectomia meccanica e

temporaneo posizionamento di un filtro cavale cranialmente al trombo per prevenirne l'embolizzazione polmonare.

Per quanto concerne invece il trattamento delle tromboflebiti settiche superficiali, questo si avvale essenzialmente della terapia medica o in caso di fallimento della resezione chirurgica del segmento venoso interessato dal processo trombotico (David R. Andes, Andrew W. Urban et al 1998)

Per concludere, il trattamento di prima linea della trombosi settica si basa sulla terapia antimicrobica associata, in assenza di controindicazioni, alla terapia anticoagulante. La trombectomia chirurgica rimane un'opzione terapeutica per quei casi refrattari al trattamento conservativo. L'approccio endovascolare invece andrebbe preso in considerazione nei casi non responsivi alla terapia medica in cui è sconsigliato per le condizioni cliniche del paziente il ricorso alla chirurgia.

## **1.8 -SCREENING DELLA TVP IN UTI**

L'incidenza della TVP degli arti inferiori tra i pazienti critici che richiedono ventilazione meccanica si aggira intorno al 5-10% nonostante un'appropriate profilassi antitrombotica. I pazienti, nelle unità di terapia intensiva, spesso hanno multipli fattori di rischio per tromboembolismo venoso, inclusa la presenza di cateteri venosi centrali, la sedazione prolungata o il blocco neuromuscolare, il trauma e gli interventi di chirurgia ortopedica. La profilassi anticoagulante, anche se raccomandata per ridurre il tromboembolismo, può essere ritardata o interrotta a causa delle possibili complicanze emorragiche o per la necessità di effettuare procedure invasive. L'efficacia dei dispositivi a compressione sequenziale e le calze a

compressione non sono state rigorosamente valutate e validate nei pazienti critici. Il rilevamento della TVP nei pazienti critici è reso difficoltoso dall'inaccessibilità del paziente al colloquio, dall'inaffidabilità dell'esame fisico e dei segni di TVP. La TVP non trattata può portare a embolia polmonare (PE), che può essere particolarmente pericolosa per la vita di questi pazienti che spesso possiedono una ridotta riserva cardiopolmonare. L'ecografia a compressione non è invasiva ed ha un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi di TVP degli arti inferiori nei pazienti sintomatici. Tuttavia nei pazienti che non presentano sintomi la sua sensibilità tende ad essere più bassa. E' tuttora molto dibattuto se i pazienti critici, data l'alta incidenza di TVP e le limitazioni dell'esame clinico, debbano essere sottoposti ad uno screening sistematico per la TVP utilizzando l'ecografia a compressione. Un recente studio multicentrico canadese, condotto per valutare il rapporto costo/beneficio e l'impatto nel ridurre il tromboembolismo venoso, ha dimostrato come lo screening di routine di una TVP misconosciuta mediante ultrasuoni a compressione non sia economicamente giustificabile nella maggior parte dei pazienti che non abbiano controindicazioni alla tromboprolifasi. Lo screening può, invece, essere economicamente vantaggioso qualora il rischio di TVP sia molto alto. (Sachin Sud et al., 2011)

## **CAP.2 -MATERIALI E METODI**

### **2.1 DESIGN DELLO STUDIO E POPOLAZIONE IN STUDIO**

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo osservazionale caso-controllo.

Lo studio ha coinvolto 16 pazienti affetti da GNB-ST (vedi "definizioni") ricoverati in un'unità di terapia intensiva del Policlinico Umberto I di Roma in un periodo di 3 anni (da Gennaio 2015 a Dicembre 2017) che sono stati arruolati come casi.

I criteri diagnostici per i 16 casi di GNB-ST sono stati i seguenti:

1) emocolture persistentemente positive per più di 96 ore dall'inizio di una terapia antimicrobica appropriata (almeno 2 set al giorno) e dopo  $\geq 48$  ore dalla rimozione o dalla sostituzione di ogni dispositivo intravascolare potenzialmente infetto.

2) presenza di un'apposizione trombotica all'interno di uno dei principali assi venosi anatomici documentata mediante ecocolordoppler o tomografia computerizzata con mezzo di contrasto iodato, in assenza di altre possibili fonti d'infezione.

Sono stati selezionati inoltre 48 controlli per ottenere un rapporto di proporzionalità di 3:1 rispetto ai casi.

Come controlli abbiamo utilizzato dei pazienti ricoverati in UTI durante lo stesso periodo di tempo con episodi di batteriemia da gram negativi da diverso focolaio sepsigeno. I controlli sono state selezionati in maniera casuale con un rapporto di proporzionalità di 3 pazienti con batteriemie vs 1 caso di tromboflebite settica.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Ospedaliero; il consenso informato dei pazienti è stato omesso a causa della natura retrospettiva dello studio.

I casi sono stati identificati mediante l'estrazione dei dati dai sistemi informatici del laboratorio di Microbiologia e dell'Unità di Terapia Intensiva ove erano stati ricoverati.

I dati demografici, anamnestici, microbiologici e clinico-radiologici dei pazienti in studio sono stati estrapolati in modo retrospettivo per mezzo degli stessi sistemi informatici.

Abbiamo ricercato la causa dell'ammissione in ospedale e in terapia intensiva, il peso delle comorbilità valutato mediante il Charlson Weighted Index of Comorbidity (WIC) (calcolatore online disponibile su [http://farmacologiaclinica.info/scales/Charlson\\_C morbidity/calc/](http://farmacologiaclinica.info/scales/Charlson_C morbidity/calc/), Charlson ME J Chronic Dis 1987). Abbiamo registrato inoltre se il paziente fosse stato sottoposto a un intervento chirurgico nei 30 giorni precedenti la batteriemia o se avesse già effettuato terapia antibiotica nei 90 giorni precedenti l'insorgenza dell'evento settico. E' stata verificata, qualora fosse stata indagata, l'eventuale presenza di una colonizzazione antecedente l'episodio batteriemico da parte di patogeni gram negativi e soprattutto di germi MDR. In maniera critica, e in base ai dati microbiologici, radiologici e clinici disponibili, abbiamo identificato la possibile fonte di infezione ed eventuali localizzazioni metastatiche.

La severità della batteriemia è stata misurata mediante il Pitt bacteremia score. Abbiamo stratificato i pazienti in base al rischio di mortalità correlato alla sepsi mediante il calcolo del SOFA score in corrispondenza della prima emocoltura positiva (FBC). Il SOFA score è stato altresì calcolato anche al momento dell'ingresso del paziente in UTI con lo scopo di mettere in evidenza un eventuale aumento del rischio di mortalità nel corso della

degenza correlato all'episodio infettivo. Il SAPS II score è stato utilizzato per stimare la gravità delle condizioni generali del paziente all'ingresso in UTI (valori ricavati tramite calcolatrice online SAPSII disponibile all'indirizzo <http://clincalc.com/icumortality/sapsii.aspx>).

Dal "Centricity", il sistema informatico dell'unità di terapia intensiva, abbiamo estrapolato dati inerenti l'andamento della febbre e della procalcitonina (PCT), quest'ultima espressa in ng/ml. In particolare per quanto concerne la prima abbiamo riportato la presenza di febbre ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ ) o ipotermia ( $TC < 36^{\circ}\text{C}$ ) all'inizio della batteriemia, l'eventuale persistenza al momento delle prime emocolture di follow up (FUBC) e la durata complessiva. Riguardo invece la procalcitonina sono stati raccolti i valori in concomitanza delle prime emocolture positive ed è stato valutato il tempo di normalizzazione espresso in giorni. Nel caso di batteriemie correlate all'impianto di devices intravascolari è stato ricavato il tempo di permanenza del device prima della sua rimozione o sostituzione.

E' stata verificata la mortalità a 30 e 60 giorni dall'inizio della batteriemia precisando, quando possibile, se il decesso fosse avvenuto nell'unità di terapia intensiva o nel reparto di degenza post-intensivo.

Dal sistema informatico della microbiologia abbiamo ricavato il profilo di suscettibilità antibiotica del patogeno per poter valutare l'appropriatezza della terapia antimicrobica sia empirica che mirata.

Abbiamo segnalato il tempo intercorso dalla FBC all'inizio di una terapia che contemplasse la presenza di almeno un farmaco attivo in vitro.

Nel caso di batteri MDR che presentassero un profilo di resistenza tale da non consentire l'utilizzo di nessun antibiotico attivo in vitro abbiamo segnalato il ricorso ad una terapia di salvataggio (rescue therapy).

Sono stati inoltre riportati sia il ricorso a una monoterapia oppure a una terapia di combinazione che la durata in giorni della terapia antibiotica instaurata.

## **2.2 DEFINIZIONI**

La “trombosi settica da gram negativi” è stata definita come batteriemia persistente sostenuta da bacilli gram negativi in concomitanza del riscontro strumentale di una o più apposizioni venose trombotiche a carico dei diversi assi venosi anatomici (vasi venosi di testa-collo, degli arti superiori o inferiori o del distretto addominale).

L'eventuale trombosi venosa è stata ricercata mediante studio ecocolordoppler come esame di primo livello.

In caso di forte sospetto clinico e in presenza di ecocolordoppler negativo, per escludere il coinvolgimento degli assi venosi più profondi è stata effettuata una TC con mezzo di contrasto iodato.

E' stata definita “persistente” una batteriemia con emocolture positive (almeno 2 set al giorno) dopo almeno 96 ore dall'inizio di un trattamento antimicrobico appropriato e dopo aver escluso che l'infezione originasse da un device intravascolare. Abbiamo pertanto considerato come persistenti quelle batteriemie con emocolture positive dopo 48 ore dalla rimozione o sostituzione del catetere venoso centrale.

Il "miglioramento clinico" è definito sulla base dei seguenti parametri: miglioramento dell'emodinamica con conseguente svezzamento dal supporto con vasopressori, assenza di segni clinici di sepsi, risoluzione della febbre o dell'ipotermia e normalizzazione dei valori plasmatici di PCT (<0,5 ng / ml.)

L' "eradicazione microbiologica" è stata definita come la clearance della batteriemia documentata dalla negativizzazione delle emocolture di follow-up.

La "guarigione completa" è stata definita dall'insieme di miglioramento clinico ed eradicazione microbiologica in assenza di relapse dopo almeno 7 giorni dalla sospensione dell'antibioticoterapia.

La terapia antibiotica è stata considerata "appropriata" qualora l'isolato da emocolture risultasse suscettibile in vitro ad almeno un farmaco somministrato. Negli altri casi il trattamento è stato definito come "inappropriato".

Per terapia antibiotica "empirica" abbiamo invece inteso un regime prescritto entro le prime 48 ore dalla prima emocoltura positiva, mentre la terapia mirata è stata definita come la terapia antimicrobica utilizzata dal clinico in seguito alla disponibilità dell'antibiogramma del patogeno.

La febbre è stata definita come la misurazione di una temperatura corporea  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  in almeno due determinazioni. Avvalendoci dei vecchi criteri della SIRS abbiamo considerato come patologica anche una TC  $<36^{\circ}\text{C}$ .

I batteri sono stati definiti "Multidrug resistant" (MDR) qualora fossero risultati non suscettibili ad almeno un agente di 3 o più classi di antibiotici (Magiorakos AP, Clin. Microbiol. Infect. 2012).

Tutti i pazienti sono stati valutati da tre specialisti in Malattie Infettive e sono stati sottoposti a screening microbiologico comprensivo di emocolture all'esordio di ogni sindrome compatibile con un potenziale evento settico. Sono state effettuate ogni 1-3 giorni emocolture di follow-up (FUBC) in corso di terapia antibiotica fino alla risoluzione del quadro febbrile.

Se la batteriemia è perdurata per un tempo  $\geq$  alle 48 ore, in caso di diagnosi accertata di infezioni correlate a device intravascolare (CRBSI), dopo la rimozione del catetere endovenoso sono state effettuate ulteriori emocolture ogni 24-48 ore indipendentemente dalla febbre fino al raggiungimento della clearance della batteriemia.

Nonostante l'approccio conservativo con il trattamento antibiotico e l'inizio di anticoagulanti è la terapia di prima linea nelle tromboflebiti settiche, la maggior parte dei pazienti è stata valutata da uno specialista in chirurgia vascolare che, in tutti i casi, non ha posto indicazione al debridement chirurgico o al trattamento endovascolare.

Quando la trombosi associata a catetere venoso centrale è stata considerata la fonte più probabile di infezione, il device, qualora clinicamente fattibile, è stato rimosso e inviato in coltura.

Dopo aver effettuato gli esami colturali su sangue e su device è stata instaurata una terapia anticoagulante e una terapia antibiotica empirica considerando le caratteristiche del paziente, l'eventuale presenza di comorbidità, la severità di malattia e la sospetta eziologia batterica.

La terapia anticoagulante prevedeva l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare (LMWH) a dosaggio terapeutico.

Nel caso di pazienti che avessero sviluppato una piastrinopenia da eparina (HIT) la terapia contemplava l'utilizzo di un inibitore del fattore Xa (Fondaparinux).

Abbiamo segnalato l'eventuale follow-up strumentale della trombosi venosa con ecodoppler o TC con m.d.c.

### **2.3 CRITERI D'INCLUSIONE/ESCLUSIONE**

I pazienti arruolati come casi presentavano i seguenti criteri di inclusione:

- 1) Età >18 anni
- 2) Imaging ecografico o TC compatibile con apposizione trombotica venosa in qualsiasi distretto anatomico
- 3) Batteriemia persistente da bacilli gram negativi
- 4) Esclusione di ogni altra possibile source di batteriemia, inclusa quella endocarditica, quest'ultima tramite ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo o di cause note di persistenza della batteriemia.

Invece, sono stati selezionati come controlli dei pazienti ricoverati nella medesima UTI durante lo stesso periodo di tempo che presentavano le seguenti caratteristiche:

- 1) una batteriemia documentata da singolo o da più bacilli gram negativi
- 2) nessuna evidenza clinica o strumentale di trombosi venosa

Sono stati invece esclusi dai controlli i pazienti

- 1) con batteriemia mista gram +/-gram -
- 2) con contemporaneo riscontro di batteriemia e di fungemia

- 3) in cui, per l'avvenuto decesso, non era stato possibile escludere un eventuale sospetto clinico di TFS
- 4) con insufficienti dati microbiologici e clinici

## **2.4 DATI MICROBIOLOGICI**

Gli isolati batterici e lo spettro di sensibilità in vitro agli antibiotici sono stati identificati mediante il sistema automatico Vitek 2.

I risultati sono stati interpretati in accordo con i breakpoint clinici della European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ed i ceppi in esame classificati come sensibile, intermedio o resistente verso ogni specifico antibiotico.

La sensibilità di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) nei confronti di Ceftazidime/avibactam è stata ricercata mediante microdiluizione.

## **2.5 -ANALISI STATISTICA**

E' stata condotta un'analisi statistica descrittiva attraverso il calcolo delle mediane e scarti interquartili (IQR) per le variabili continue o come valori percentuali (frequenze assolute e relative) in caso di variabili categoriali. Per confrontare le variabili continue con distribuzione normale abbiamo usato il T-test di Student, mentre il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare le variabili non distribuite normalmente. Il test del chi-quadro o il test di Fisher a due code sono stati utilizzati per valutare le variabili

categoriali. Per ciascun test è stata valutata la significatività statistica per p-value <0,05. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software Microsoft Excel ® (Microsoft Corporation), versione 2010 e SPSS versione 20.

### **CAP. 3 -OBIETTIVI DELLO STUDIO**

1)L'obiettivo principale dello studio era quello di indagare i fattori di rischio clinici associati alla trombosi settica da bacilli gram-negativi in un setting di pazienti ricoverati in terapia intensiva.

2)L'obiettivo secondario era valutare il decorso clinico e il tasso di mortalità dei pazienti con BGN-ST.

### **CAP. 4-RISULTATI**

Abbiamo messo a confronto le caratteristiche demografiche, anamnestiche, cliniche, microbiologiche e laboratoristiche di 16 pazienti con GNB-ST accertata con quelle dei 48 controlli.

All'analisi univariata, tra i due gruppi di pazienti, non abbiamo registrato differenze significative circa l'età e il sesso.

I casi presentavano un minor numero di comorbidità rispetto ai controlli (Charlson comorbidity index >5 nel 6% dei casi e nel 23% dei controlli(p=0,036).

Il politrauma è stato la causa di ammissione in UTI in 12/16 (75%) casi e in 22/48 (46%) dei controlli (p=0,019).

Tra le due popolazioni di pazienti sono state registrate delle differenze nel SAPSII prendendo come cut off un valore >40.

Tale valore veniva superato infatti nel 31% dei casi e fino al 61% dei controlli (p=0,018).

Per quanto riguarda gli altri score di gravità utilizzati in UTI, non sono emerse differenze statisticamente significative nei due gruppi sia per il SOFA score al momento del ricovero in terapia intensiva che per il Pitt Bacteremia score (tab. 1)

Il microorganismo più frequentemente isolato tra i casi è stato *Klebsiella pneumoniae* (7/16; 44%), mentre *Acinetobacter baumannii* è stato isolato dalle emocolture in 16/48 controlli (33%).

L'*Escherichia coli* era presente soltanto nel gruppo dei controlli (3/48; 6%) mentre non era in nessun caso associato a trombosi settica (0/16; 0%) (p=0,042).

Non sono state riscontrate differenze significative circa la prevalenza di germi MDR nei due gruppi di pazienti e nella colonizzazione da germi MDR al momento del ricovero del paziente in UTI. Nei casi ricorreva più frequentemente una precedente infezione da germi gram negativi e una ospedalizzazione nei 90 giorni precedenti l'episodio batterimico (rispettivamente p<0,001 e p=0,05)

Per quanto riguarda il decorso clinico dei due gruppi di pazienti, la durata della febbre è stata di 1 giorno (IQR 0-7) tra i controlli vs 12 giorni (IQR 7-15) tra i casi (p <0,001). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di pazienti nella concentrazione plasmatica della procalcitonina al momento della prima emocoltura.

Anche il tempo di normalizzazione dei valori di procalcitonina è risultato sostanzialmente sovrapponibile tra casi e controlli.

Il numero di giorni di supporto con vasopressori nei casi è risultato pari a 4(IQR 0-11) rispetto a 0 giorni nei controlli (IQR 0-5).(p=0,041)

La mediana della durata della terapia antibiotica è stata di 14 giorni (IQR 8-16) per i controlli e di 22 giorni (IQR 14-54) per i casi (p = 0,023).

Tutti i risultati dello studio sopramenzionati sono riportati nella tabella 1.

	<b>controls (48)</b>	<b>cases (16)</b>	<b>P value</b>
Age (years, IQR)	59 (45-74)	53 (40-60)	0,094
Female sex (n, %)	19/48 (40%)	8/16 (50%)	0,243
<b>ICU admission for polytrauma (n, %)</b>	<b>22/48 (46%)</b>	<b>12/16 (75%)</b>	<b>0,019</b>
<b>Charlson's Weighted Index of Comorbidity (WIC) ≥ 5</b>	<b>10/44 (23%)</b>	<b>1/16 (6%)</b>	<b>0,036</b>
<b>SAPS II &gt; 40 at the ICU admission</b>	<b>28/46 (61%)</b>	<b>5/16 (31%)</b>	<b>0,018</b>
SOFA at the ICU admission	7 (6-10)	9 (7-10)	0,307
<b>Previous hospitalization (90 days) (n, %)</b>	<b>11/44 (25%)</b>	<b>2/16 (13%)</b>	<b>0,050</b>
Antibiotic therapy during the last 30 days (n, %)	36/42 (86%)	14/15 (93%)	0,189
<b>Gram negative infection during the last 30 days (n, %)</b>	<b>18/42 (43%)</b>	<b>1/16 (6%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
MDR GRAM negative colonization at ICU admission (n, %)	11/41 (27%)	1/15 (13%)	0,068
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16/48 (33%)	3/16 (19%)	0,111
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/48 (27%)	7/16 (44%)	0,128
<i>Enterobacter spp</i>	6/48 (13%)	3/16 (19%)	0,290
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/48 (10%)	1/16 (6%)	0,296
<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>3/48 (6%)</b>	<b>0/16 (0%)</b>	<b>0,042</b>
<i>Serratia spp</i>	2/48 (4%)	0/16 (0%)	0,080
<i>Morganella morganii</i>	1/48 (2%)	1/16 (6%)	0,267
<i>Proteus spp</i>	1/48 (2%)	0/16 (0%)	0,161
<i>Providencia spp</i>	1/48 (2%)	1/16 (6%)	0,267

MDR isolate from blood culture	29/48 (60%)	9/16 (56%)	0,389
Appropriate empiric therapy	24/40 (60%)	7/12 (58%)	0,425
Appropriate definite therapy	34/42 (81%)	4/11 (36%)	0,269
Use of combination antibiotic therapy	12/49 (29%)	15/16 (94%)	0,054
<b>Duration of active therapy from FBC (days, IQR)</b>	<b>14 (8-16)</b>	<b>22 (14-54)</b>	<b>0,023</b>
Pitt Bacteremia Score (PBS) at the time of FBC	8 (4-8)	7 (6-9)	0,09
Mechanical ventilation at the time of FBC	35/44 (80%)	14/16 (88%)	0,178
CRRT at the time of FBC	9/44 (20%)	2/16 (13%)	0,228
PCT value at the time of FBC (pg/ml)	3,8 (0,6-16,2)	8 (6-17,7)	0,400
Time to normalization of PCT value (days)	9 (1-11)	12 (7-15)	0,184
<b>Days of vasopressor support from FBC (days)</b>	<b>0 (0-5)</b>	<b>4 (0-11)</b>	<b>0,041</b>
<b>Duration of bacteremia (days, IQR)</b>	<b>1 (1-3)</b>	<b>22 (17-45)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Duration of fever (days, IQR)</b>	<b>1 (0-7)</b>	<b>12 (7-15)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>30 days mortality (n, %)</b>	<b>26/39 (67%)</b>	<b>3/15 (20%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>60 days mortality (n, %)</b>	<b>28/35 (80%)</b>	<b>5/15 (33%)</b>	<b>0,002</b>
ICU mortality	27/48 (56%)	6/16 (38%)	0,102

ICU: intensive care unit; FBC: first blood cultures; FUBC: follow up blood cultures, MDR multidrug resistant, IQR interquartile range, PCT: procalcitonin

**Table 1.** Univariate analysis for risk factors for BGN-ST. The statistical significance is achieved when  $p < 0.05$ .

La durata della batteriemia nel nostro studio è risultata significativamente più lunga tra i casi rispetto ai controlli (22 giorni, IQR 1-45 vs 1 giorno IQR 1-6, rispettivamente  $p < 0,001$ ) (fig.1). All'analisi della curva ROC una durata della batteriemia superiore a 72h è risultata avere una sensibilità del 100% e una specificità del 83% nella diagnosi di trombosì settica da gram negativi (figura 1).

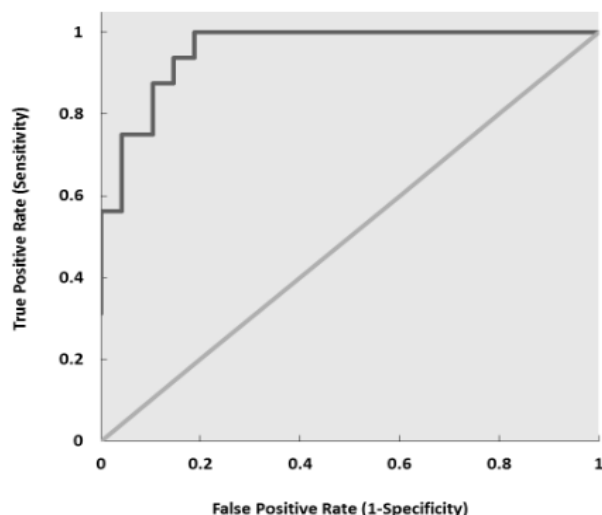


Fig.1 Curva ROC durata della batteriemia/BGN-TSF

Tutti i pazienti con GNB-ST hanno ricevuto terapia medica (sia antibiotica che anticoagulante) e nessuno dei pazienti inclusi nello studio è stato sottoposto a trattamento chirurgico o endovascolare.

Per i pazienti con trombosi settica la terapia antibiotica è stata proseguita in media per 13 giorni dopo il miglioramento clinico.

Non sono state riscontrate differenze significative circa la necessità di utilizzo di una terapia di combinazione nei casi rispetto ai controlli.

La trombosi è stata documentata a livello degli arti inferiori in 11 casi su 16 (67%).

Tra i 12 pazienti con trombosi settica ricoverati in terapia intensiva per politrauma, 9(75%) hanno sviluppato una trombosi vicino il sito di frattura ossea.

Altre sedi di trombosi venosa sono risultati i vasi venosi del collo(4/16, 25%) e i vasi venosi pelvici (1/16, 6%) (tab. 2).

CAUSA DI RICOVERO IN UTI	TROMBOSI A CARICO DEI VASI VENOSI DEGLI ARTI INFERIORI	TROMBOSI A CARICO DEI VASI VENOSI DEL COLLO	TROMBOSI A CARICO DEI VASI VENOSI ADDOMINALI
Politrauma(n=12)	9/12(75%)	3/12(25%)	0/12(0%)
Altra causa (n=4)	2/4(25%)	1/4(25%)	1/4(25%)

Tabella 2. Localizzazione della trombosi nei pazienti ricoverati per politrauma e altre cause

Caratteristicamente mentre nei pazienti con BGN-ST la batteriemia persisteva in media per circa 10 giorni dopo il miglioramento clinico (fig.3), assumendo un decorso indolente e paucisintomatico, al contrario nei controlli il miglioramento clinico è stato riscontrato soltanto dopo 9 giorni in media dalla clearance della batteriemia (fig.4).

Per i pazienti con BGN-ST la terapia antibiotica appropriata è stata proseguita mediamente per 15 giorni dopo la risoluzione della febbre e per 13 giorni dopo la normalizzazione dei valori plasmatici di PCT.

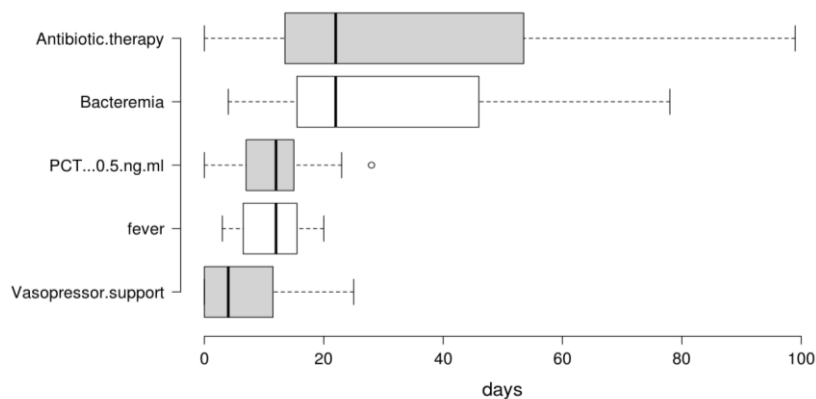


Fig. 3 Decorso clinico dei casi di BGN-TFS

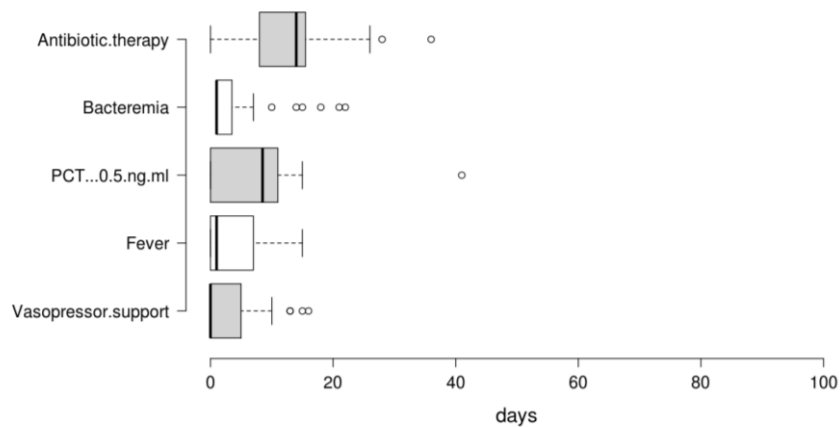


Fig. 4 *Decorso clinico dei controlli*

Il tasso di mortalità a 30 e 60 giorni è risultato significativamente più basso nei pazienti con BGN-ST (rispettivamente  $p < 0,001$  e  $p = 0,002$ ) come si evince dalle curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier (figura 5).

Non sono state invece riscontrate delle differenze significative circa la mortalità in terapia intensiva tra i due gruppi.

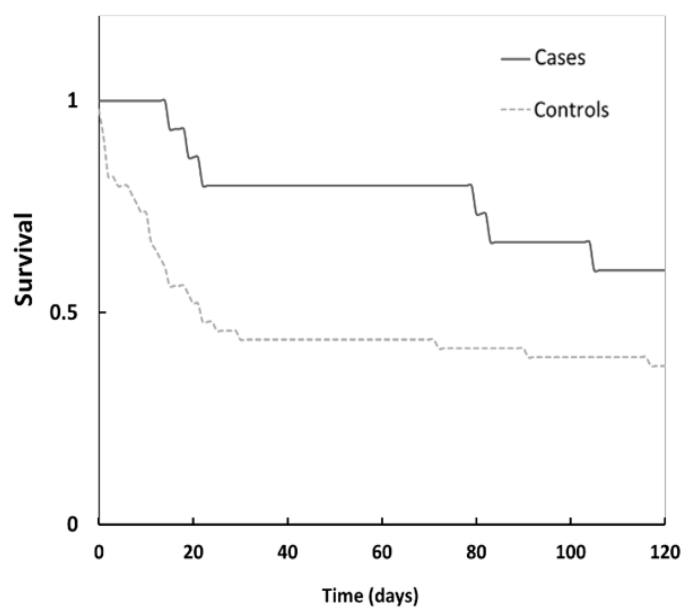


Fig. 5 *Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier*

Nel gruppo BGN-ST abbiamo registrato 3 eventi fatali durante i primi 60 giorni dalla prima emocoltura positiva, di cui nessuno sembra essere direttamente correlato a BGN-ST. Tra questi una donna di 40 anni ricoverata in terapia intensiva per insufficienza respiratoria dovuta a sindrome di Loeffler associata a cardiomiopatia allo stadio terminale (ipertrofia cardiaca sinistra con grave insufficienza tricuspidalica e mitralica) che ha sviluppato una trombosi settica della giugulare interna destra (fig. 6). La sua morte è stata probabilmente dovuta a una recidiva di batteriemia da *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi dopo 6 giorni di emocolture negative e parziale miglioramento clinico (risoluzione della febbre e svezzamento dal supporto con vasopressori ma PCT sempre oltre i valori normali). Ceftazidime-avibactam, non ancora approvato nel nostro paese al momento del ricovero della paziente, è stato richiesto per uso compassionevole ma purtroppo, 19 giorni dopo l'inizio della prima batteriemia, prima che il farmaco fosse disponibile, la paziente è deceduta.



Fig. 6 TC testa-collo con m.d.c. che mostra trombosi delle giugulare interna

La seconda paziente era una donna di 62 anni ricoverata in UTI in seguito a politrauma da precipitazione. Come conseguenza del trauma, ha riportato un'estesa emorragia cerebrale intraparenchimale associata a fratture multiple delle ossa maxillo-facciali e degli arti. Le emocolture hanno evidenziato una crescita persistente di *Enterobacter aerogenes* fino al momento dell'exitus, nonostante l'assenza di segni clinico-laboratoristici o di sintomi di sepsi (normali livelli plasmatici di PCT, assenza di febbre e di instabilità emodinamica). La morte è avvenuta 22 giorni dopo l'inizio della prima batteriemia, per arresto respiratorio verosimilmente correlato al danno neurologico irreversibile.

L'ultimo paziente che ha riportato un esito avverso a 60 giorni è stato un uomo di 57 anni ricoverato in ICU per politrauma della strada a seguito del quale ha riportato un'emorragia ventricolare severa con tetraemoventricolo associato a multiple fratture delle coste e del massiccio facciale. Ha sviluppato nel corso della degenza in ICU una trombosi venosa profonda dell'arto inferiore sinistro complicata da embolia polmonare e contestuale batteriemia persistente da *Pseudomonas aeruginosa* non-MDR. È stato trattato con Cefepime e l'eradicazione microbiologica è avvenuta dopo 6 giorni di terapia.

Il paziente, tuttavia, è rimasto febbrile e presentava nel corso del follow-up elevati livelli plasmatici di procalcitonina sviluppando in ultimo una BSI CVC-correlata da KPC Kp, evoluta in shock settico con conseguente exitus del paziente avvenuto 22 giorni dall'insorgenza della prima batteriemia.

In sintesi, il primo paziente descritto era affetto da una malattia cardiopolmonare allo stadio terminale e la morte si è verificata a seguito di

uno shock settico causato da un microrganismo non suscettibile a nessun farmaco antimicrobico disponibile. Nel secondo caso l'exitus non era conseguenza diretta dell'infezione e nel terzo caso il microrganismo che causa lo shock settico fatale non era lo stesso patogeno responsabile della batteriemia persistente correlata alla trombosi settica.

## **CAP.5 -DISCUSSIONE**

Nelle unità di terapia intensiva la trombosi settica è una condizione medica spesso misconosciuta e poco indagata.

La diagnosi risulta frequentemente tardiva e avviene a seguito dell'insorgenza di una batteriemia persistente o recidivante nonostante terapia antimicrobica appropriata che spinge il clinico a ricercare la causa che mantiene lo stato settico.

L'utilizzo sempre più diffuso di multipli cateteri endovascolari per il monitoraggio dei parametri vitali e per la somministrazione della terapia antibiotica, lo stato di denutrizione e di immunocompromissione tipico dei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva, particolarmente a rischio di trombosi settica i pazienti critici.

Nel nostro studio le trombosi settiche in terapia intensiva sono risultate associate soprattutto al politrauma ( $p=0,019$ ) e frequentemente sono localizzate in prossimità del sito di frattura ossea (9 su 12 pazienti ricoverati per politrauma).

Non sono invece emerse differenze significative rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda l'età, il sesso del paziente e la pregressa terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti.

I pazienti con trombosi settica presentavano inoltre un minor numero di comorbidità e una minore gravità di malattia all'ammissione in terapia intensiva come testimoniato rispettivamente da valori di Charlson Comorbidity Index e di SAPSII tendenzialmente più bassi.

La minore compromissione delle condizioni generali nei pazienti con trombosi settica potrebbe essere spiegata dalla più lunga patogenesi delle trombosi settiche che passa necessariamente in un primo tempo per la formazione di una apposizione trombotica complicata poi successivamente dalla sovrainfezione del trombo in corso di una batteriemia clinica o subclinica che poi sostiene nel tempo il processo batteriemico.

I controlli, probabilmente, per la più severa prognosi della patologia di base sviluppano prevalentemente batteriemie transitorie, spesso imputabili a traslocazioni microbiche favorite dall'ischemia intestinale, essendo l'intestino tra gli organi che maggiormente risente di un deficit perfusionale correlabile ad esempio a shock cardiogeno, ipovolemico, emorragico ecc. Nei controlli, pertanto, proprio per la gravità delle condizioni cliniche che spesso porta più rapidamente al decesso del paziente, risulta più difficile l'instaurarsi del processo che poi culmina nella trombosi settica.

Quanto detto è in accordo con il tasso di mortalità sia a 30 che a 60 giorni riscontrato tra i controlli che è risultato significativamente più alto rispetto ai casi.

Abbiamo poi riscontrato come i pazienti con BGN-TFS presentino un decorso clinico tendenzialmente più protratto, con maggiore durata della febbre, del supporto con vasopressori, clearance più tardiva della batteriemia e necessità di un tempo maggiore per la normalizzazione della procalcitonina.

Dopo una prima fase francamente settica (testimoniata da un aumento dei valori di procalcitonina, dalla necessità di supporto con vasopressori e da un aumento dei valori di SOFA score) il paziente con trombosi settica presenta una fase a ridotta espressività clinica in cui la clearance definitiva della batteriemia si ha in media dopo 12 giorni dal miglioramento clinico.

Al contrario nei pazienti con semplice batteriemia la risoluzione clinica avviene successivamente alla negativizzazione delle emocolture e quindi alla clearance della batteriemia.

Questo peculiare comportamento potrebbe essere spiegato dalla diversa patogenesi delle trombosi settiche riscontrate nei pazienti critici rispetto alle “classiche” tromboflebiti settiche come ad esempio la sindrome di Lemierre o la tromboflebite settica pelvica tipica del puerperio. In queste ultime la flogosi interessa a tutto spessore la parete venosa e i tessuti perivascolari estendendosi da un focolaio infettivo adiacente e nella fattispecie da un ascesso peritonsillare e da una endometrite.

Nelle trombosi settiche in analisi invece, il primum movens risulta la formazione di una apposizione trombotica nel vaso venoso, che solo in un secondo tempo, in seguito a un evento batteriemico anche subclinico, si complica con una sovrapposizione batterica, costituendo il trombo, ricco di fibrina, un ottimo pabulum per la crescita microbica.

Non a caso infatti i pazienti con trombosi settica rispetto ai controlli presentano più spesso una pregressa infezione da bacilli gram negativi ( $p < 0,001$ ) nel corso della quale si sarebbe potuto verificare l'evento batteriemico, anche clinicamente non manifesto, in seguito al quale il trombo potrebbe essere stato successivamente colonizzato e poi infettato.

Potremmo quindi asserire che le trombosi settiche osservate oggi nel setting di pazienti ricoverati in terapia intensiva hanno prevalentemente una genesi endovascolare, poiché il focolaio infettivo non proviene dai tessuti extravascolari ma è rappresentato da un trombo che si infetta e successivamente fa sì che si generino i presupposti per uno stato batteriemico persistente, essendo scarsa la penetrazione degli antibiotici all'interno del trombo.

Questo potrebbe spiegare anche la buona prognosi dei pazienti con trombosi settica così come definita nel nostro studio rispetto alle forme classiche notoriamente gravate da una elevata letalità.

Inoltre nei pazienti con trombosi settica i valori di procalcitonina nella fase a ridotta espressività clinica ma ancora batteriemica restano mediamente nella norma o risultano al più di poco alterati.

E' inoltre interessante notare, a proposito della batteriemia, come dal nostro studio sia emerso che una durata della batteriemia per più di 72h sia altamente predittiva di trombosi settica con una sensibilità del 100% e una specificità dell'83% come si osserva dalla curva ROC in figura. Ne risulta quindi che la trombosi settica è tra le cause principali di persistenza o di ricorrenza di una

batteriemia in pazienti che già sono sottoposti a terapia antimicrobica appropriata.

Tra le altre cause, come già sappiamo, annoveriamo la presenza di una infezione correlata a device intravascolare non rimosso, la batteriemia causata da germi MDR e soprattutto PDR (pandrug resistant) e il mancato raggiungimento di concentrazioni terapeutiche ottimali di un farmaco (per polimorfismi genetici, interazioni farmacologiche, aumentato volume di distribuzione nel paziente settico).

Risulta quindi fondamentale per il clinico porre il sospetto diagnostico di trombosi settica in pazienti che, nonostante diversi giorni di terapia antimicrobica appropriata, non presentano una negativizzazione delle emocolture, soprattutto dopo aver escluso la presenza di una infezione correlata a device o di un focolaio endocarditico.

Il cardine del trattamento della trombosi settica consiste nella terapia antibiotica prolungata per almeno 4-6 settimane associata alla terapia anticoagulante, secondo le principali linee guida. La terapia medica è associata nella maggior parte dei pazienti a una buona prognosi.

Negli anni '70 Stein e colleghi hanno descritto una serie di 24 casi di tromboflebite suppurativa tra pazienti ospedalizzati per ustioni. Il microrganismo più frequentemente isolato è risultato *Klebsiella spp* e questo è in accordo con i dati del nostro studio (7/16 pazienti, 44%). È interessante notare che la mortalità era significativamente inferiore tra i pazienti sottoposti a debridement chirurgico (7/10 sopravvissuti e solo in uno dei 3 pazienti deceduti la morte potrebbe essere attribuita a tromboflebite settica). Tutti i 14

pazienti trattati con la terapia medica sono morti; in 7 casi l'exitus sembrava essere direttamente correlato alla tromboflebite settica e nei restanti 7 casi la morte poteva essere probabilmente attribuita alla complicità infettiva metastatica.

La mortalità registrata tra i nostri pazienti, tutti trattati solo con terapia antibiotica e anticoagulante, è risultata significativamente più bassa. Questo potrebbe essere ascrivibile, come anche riportato in letteratura, sia alla diversa patogenesi delle trombosi settiche che si osservano nei pazienti critici, come già ampiamente esposto in precedenza, sia agli importanti progressi compiuti durante gli ultimi quattro decenni nella diagnosi precoce e nel management di tale patologia soprattutto in termini di maggiore efficacia dell'antibioticoterapia.

Al momento, come emerso anche dal nostro studio, il trattamento medico conservativo sembra pertanto essere appropriato e in grado di garantire la sopravvivenza della maggior parte dei pazienti affetti da trombosi settica.

## **CAP.6 -CONCLUSIONI**

Il nostro studio ha messo in luce alcuni aspetti interessanti circa le trombosi settiche nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva.

Innanzitutto esse risultano una delle principali cause associate a persistenza della batteriemia > 96 h nonostante terapia antimicrobica appropriata. La presenza di trombosi settica va quindi indagata necessariamente quando, a

fronte di un regime antibiotico congruo, il paziente presenta persistenza di febbre e stenta a raggiungere un rapido miglioramento clinico.

Il principale fattore di rischio associato alle trombosi settiche è risultato nel nostro studio il politrauma, classicamente associato a una condizione di ipercoagulabilità sistemica.

Più spesso sono stati interessati i vasi venosi vicini a focolai di frattura a carico delle ossa lunghe degli arti inferiori.

Il decorso clinico presentato dai pazienti con trombosi settica è peculiare in quanto ad una prima fase tipicamente settica consegue una fase paucisintomatica dal punto di vista clinico in cui però il paziente continua ad essere batteriemico pur presentando una riduzione dei valori di procalcitonina e una completa defervescenza.

La mortalità inoltre, nei pazienti con trombosi settica è risultata significativamente più bassa, tanto che potremmo parlare, riferendoci a questa entità clinica, di trombosi settica, per differenziarla dalle tromboflebiti settiche tradizionalmente gravate da elevata letalità e decorso clinico severo e in cui spesso si rende necessario ricorrere all'approccio chirurgico o endovascolare.

Infatti nelle tromboflebiti settiche classiche, il processo flogistico parte da un focolaio contiguo a un vaso venoso e solo successivamente si estende alla parete venosa che interessa a tutto spessore.

Invece, nei casi da noi osservati in UTI, il momento patogenetico principale è rappresentato da una sovrainfezione a partenza endovascolare (in corso di una batteriemia anche subclinica) di un trombo preesistente. In questo caso

l'infiltrato infiammatorio interessa la periferia del trombo e non la tonaca avventizia e gli altri strati della parete del vaso venoso. Non a caso, inoltre, nei pazienti con trombosi settica, era più spesso presente una ospedalizzazione nei 90 giorni precedenti e una pregressa infezione da gram negativi nel corso delle quali potrebbe essere insorto l'episodio batteriemico in seguito al quale si sarebbe verificata la sovrainfezione del trombo e quindi concluso il processo patogenetico della trombosi settica.

Infine, come già descritto in letteratura, la terapia medica basata sulla somministrazione combinata di antibiotici e anticoagulanti, anche nel nostro studio si è associata ad un outcome favorevole nei pazienti con trombosi settica.

## **BIBLIOGRAFIA:**

Leonard A. Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza et al; Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 July 1; 49(1): 1–45.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987, 40(5):373–383.

Chang Kyung Kang, Eu Suk Kim, Kyoung-Ho Song et al Can a routine follow-up blood culture be justified in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia? a retrospective case–control study BMC Infect Dis. 2013; 13: 365.

Magiorakos AP, Srinivasan A et al Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar;18(3):268-81

Stein JM, Pruitt BA Jr. Suppurative thrombophlebitis. A lethal iatrogenic disease. *N Engl J Med*. 1970 Jun 25;282(26):1452-5.

Geerts W. Et al. Central venous catheter-related thrombosis. Hematology American Society; Educ Program. (2014)

van Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, et al. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—a review. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2409-2419

Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9889):311-325.

Raad II, Luna M., Khalil SA., Costerton JW, et al., The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* . 1994 Apr 6;271(13):1014-6.

Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, Martin JB; Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. [Chest](#). 1998 Jul;114(1):207-13.

Van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, Rosendaal FR et al. Infectious Complications of Central Venous Catheters Increase the Risk of Catheter-

Related Thrombosis in Hematology Patients: A Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2655-60.

Foris LA, Bhimji SS et al. Septic Thrombophlebitis. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-.2018 Sep 8.*

Collins CG, MacCallum EA, Nelson EW, Weinstein BB, Collins JH. Suppurative pelvic thrombophlebitis. I. Incidence, pathology, and etiology. *Surgery.* 1951;30(2):298–310.

Collins CG. Suppurative pelvic thrombophlebitis. A study of 202 cases in which the disease was treated by ligation of the vena cava and ovarian vein. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1970;108(5):681–687.

Witlin AG, Sibai BM. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstetrics and Gynecology.* 1995;85

Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management Javier G. et al 2006 *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*

Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 1991;46(7):415–427.

Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;181(1):143–148.

Javier Garcia, Ramzi Aboujaoude, Joseph Apuzzio, and Jesus R. Alvarez. Septic Pelvic Thrombophlebitis: Diagnosis and Management *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006:15614..

Cappanera S, Tiri B, Saraca LM, Francisci D et al. Let us not forget the Lemierre's Syndrome. *Recenti Prog Med*. 2016 Sep;107(9):487-491.

Karkos P.D., Asrani S., Karkos C.D., Leong S.C., Theochari E.G., Alexopoulou T.D., Assimakopoulos A.D. Lemierre's syndrome: a systematic review. *Laryngoscope*. 2009;119(8):1552–1559.

Abraham MN, Mathiason MA, Kallies KJ, et al. Portomesenteric venous thrombosis: a community hospital experience with 103 consecutive patients. *The American Journal of Surgery*. 2011; 202(6): 759–764.

Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *The British journal of surgery*. 2008; 95(10):1245–51.

Asad J. Choudhry, Yaser M. K. Baghdadi, Mahmoud A. Amr et al.; Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg*. 2016 March ; 20(3): 656–661

Southwick F.S. et al . Septic Thrombosis of the Dural Venous Sinuses. *Medicine* 1986;

Brown CEL, Lowe TW, Cunningham FG, et al. Puerperal septic thrombophlebitis: impact on diagnosis and treatment using x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 789-94

Angel JL, Knuppel RA. Computed tomography in diagnosis of puerperal ovaria vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 61-4

Shaffer PB, Johnson JC, Bryant D, et al. Diagnosis of ovarian vein thrombophlebitis by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5: 436-9

Twckler DM, Setiawan AT, Evans RS, et al. Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT and sonography. *ALR Correspondence and offprints: Dr Julio A. Chirinos, 7135 Collins Avenue Am J Roentgenol* 1997; 169: 1039-43

Johnson SC, Esclapes M. Sonography of postpartum ovarian vein thrombophlebitis. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 143-9

Ungprasert P, Srivali N. Diagnosis and treatment of Lemierre syndrome. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1319

Katrine M Johannese, Uffe Bodtger– Lemierre’s syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Infect Drug Resist.* 2016 Sep 14;9:221-227.

Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylphlebitis): diagnosis and management in the modern era. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1114-20

Septic thrombophlebitis: Percutaneous Mechanical Thrombectomy and Thrombolytic Therapies Subrata Kar, Richard Webel *American Journal of Therapeutics* 21, 131-136 (2014)

Pulse-spray Treatment of Total Occlusive Jugular Venous Suppurative Thrombophlebitis Tomomichi Kan’O, Hiroshi Nishimaki et al 2013 *Intern. Med.* 52: 819-822

Bleeker-Rovers CP, Jager G, Tack JW, et al. F-18-fluodeoxyglucose positron emission tomography leading to a diagnosis of septic thrombophlebitis of the portal vein: description of a case history and review of the literature. *J InternMed* 2004; 255: 419-23

Management of candidal thrombophlebitis of the central veins: case report and review. Benoit D, Decruyenaere J, et al *Clin Infect Dis*. 1998 26(2):393-7

Sud S., Mittmann N., Cook D. J., Geerts W. Screening and Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients. A Decision Analysis and Economic Evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*. (2011)

The Lemierre Syndrome: Suppurative Thrombophlebitis of the Internal Jugular Vein Secondary to Oropharyngeal Infection. CP Sinave, GJ Hardy, et al *Medicine* 1989; 68:85-94).

Lateral Sinus Thrombosis. A Rare Complication of an Acute Mastoiditis or Infected Cholesteatoma. Graß SK1, Welkoborsky HJ1 et al *Laryngorhinootologie*. 2016 Jan;95(1):37-42

