

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

“Meccanismi patogenetici e implicazioni cliniche della sepsi”

Relatore
Prof.ssa Chiara Porta

Candidato
Rachele Tosatti

Anno Accademico 2024/2025

Sessione straordinaria

*A Leo, il mio migliore amico,
parte più pura del mio cuore.*

*Così hanno decretato gli dèi.
Che, nel perdersi, ciascuno
possa ritrovare se stesso.*

-Omero

ABBREVIAZIONI

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

GSA: Global Sepsis Alliance

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

NEWS: National Early Warning Score

PCR: C-reactive protein

PCT: Procalcitonin

LPS: Lipopolysaccharide

PRR: Pattern recognition receptors

HMGB: High mobility group box

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

RAGE: Receptor for Advanced Glycation End Products

HSP: Heat shock proteins

TLR: Toll-like receptor

DAD: Diffuse alveolar damage

LRR: Leucine-rich repeat

TIR: Toll/interleukin-1 receptor

IKK: I κ B kinase

MAPK: mitogen-activated protein kinases

JNK: c-Jun-NH(2)-terminal kinase

ERK: extracellular signal-regulated kinase

NF- κ B: nuclear factor kappa B

IRF3: interferon regulatory factor 3

NLR: Nod-like receptor

GSDMD: gasdermin D

IL1- β : Interleukin-1 β

ROS: Reactive oxygen species

MDSC: Myeloid-derived suppressor cells

IFN- γ : Interferon- γ

HLA-DR: Human Leukocyte Antigen – DR isotype

CD4: cluster of differentiation 4

CD8: cluster of differentiation 8

TH17: T-helper 17

BCL-2: B-cell lymphoma 2

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

TGF- β : Transforming growth factor- β

ATP: adenosine triphosphate

NTIS: non-thyroidal Illness Syndrome

CID: Combined immune deficiencies

M-CSF: macrophage colony stimulating factor

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

SIC: sepsis-induced coagulopathy

DIC: Disseminated intravascular coagulation

TF: Tissue factor

PAR1: Proteinase-activated receptors 1

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2

ANG1: Angiopoietin-1

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

HPG: hypothalamic–pituitary–gonadal

HPA: hypothalamic–pituitary–adrenal

IGF1: Insulin-like growth factor 1

CBG: Corticosteroid-Binding Globulin

IRE1: Inositol-requiring enzyme 1

UPR: unfolded protein response

JNK: c-Jun N-terminal kinases

MIF: Macrophage migration inhibitory

ULK1: Unc-51-like kinase 1

IGG: Immunoglobulin G

SAP: Serum amyloid P

MASP2: Mannan-binding lectin serine protease-2

MLKL: pseudokinase mixed lineage kinase domain-like

RIPK3: Receptor-interacting protein kinase-3

HMGB-1: High mobility group box-1

CD64: Cluster of Differentiation 64

PD1: Programmed Cell Death Protein 1

MCP1: Monocyte chemoattractant protein-1

INDICE:

ABBREVIAZIONI	4
INTRODUZIONE	9
SINTOMI E DIAGNOSI	12
SINTOMI	13
ARDS	14
CRITERI E METODI DIAGNOSTICI	16
TIPOLOGIE DI SEPSI	18
EZIOLOGIA	20
SIRS e MODS	21
FATTORI MICROBICI E DETERMINANTI DELL’OSPITE	21
PATOGENESI	25
RISPOSTA INFIAMMATORIA	26
DEREGOLAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA	32
DANNO MITOCONDRIALE	36
COAGULAZIONE	37
SISTEMA NEUROENDOCRINO	41
RETICOLO ENDOPLASMATICO	44
AUTOFAGIA	46
IL COMPLEMENTO	49
APOPTOSI, PIROPTOSI E NECROPTOSI	51
BIOMARCATORI	53
PCR	54
PCT	55
Interleuchina-6 (IL-6)	55

Proteina del gruppo ad alta mobilità-1 (HMGB-1)	56
Proteina del calcolo pancreatico (PSP)	56
PRESEPSINA	56
CD64	56
STREM-1	56
Proteina della morte cellulare programmata-1 (PD-1/PD-L1)	56
Proteina Chemiotattica per Monociti-1 (MCP1)	57
Pentrassina-3 (PTX3)	57
Adrenomedullina (ADM)	57
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1)	57
APPROCCI TERAPEUTICI	58
SSC E “SEPSIS BUNDLES”	59
OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA	61
VENTILAZIONE MECCANICA	62
CORTICOSTEROIDI	62
NUOVE TERAPIE	64
RUOLO DEL FARMACISTA	65
CONCLUSIONI	67
BIBLIOGRAFIA	69
RINGRAZIAMENTI	82

INTRODUZIONE

La sepsi è stata descritta per la prima volta in un papiro Egizio risalente al 1600 a.C. come putrefazione del sangue e dei tessuti con febbre¹. La parola greca fu anche riscontrata nell'Iliade di Omero¹. Nel corso degli anni ha avuto parecchie definizioni da parte di numerosi scienziati come Pasteur, Lister e Bone. Così tanto discussa nel tempo che, nel 1991 durante una Conferenza di 29 partecipanti provenienti da Europa e Nord America, decisero di definire il fenomeno della sepsi come “risposta infiammatoria sistemica (SIRS) a un'infezione microbica”². Tuttavia questa descrizione fu ben presto sostituita perché i sintomi associati alla patologia erano troppo generici per essere riconosciuti in modo preciso e associati direttamente alla sepsi. Di conseguenza la patologia venne, e viene tuttora ritenuta, una condizione di infezione associata a danno d'organo distante dal sito dell'infezione³.

Negli Stati Uniti e nel mondo, le infezioni delle vie respiratorie rappresentano costantemente la fonte più comune di sepsi. Il sesso maschile sembra avere una tendenza maggiore a sviluppare la sepsi rispetto al sesso femminile. E questo è dovuto sia a fattori sociali che biologici come caratteristiche ormonali e sistema immunitario⁴. Negli Stati Uniti ci sono stati degli studi epidemiologici riguardanti la sepsi in cui sono state evidenziate le caratteristiche principali dei pazienti affetti da tale patologia. Infatti è stata identificata un'incidenza media annua compresa tra circa 300 e 1.000 casi di sepsi ogni 100.000 persone⁵. La fascia di popolazione più colpita comprende bambini e anziani. Per quanto riguarda invece la popolazione mondiale la sepsi colpisce circa 50 milioni di persone ogni anno e causa oltre 11 milioni di decessi⁶. Nei Paesi in via di sviluppo la mortalità dovuta a questa patologia risulta essere tre o quattro volte superiore rispetto al resto del mondo⁵. La sepsi è senza dubbio un bisogno clinico insoddisfatto, per questo la Global Sepsis Alliance (GSA), ovvero una coalizione di oltre 1.000.000 professionisti sanitari che operano in 70 paesi diversi, si impegna costantemente a cercare di ridurre a livello mondiale l'impatto che questa patologia ha sulla salute attraverso interventi che vanno dalla ricerca di nuove strategie per una diagnosi precoce e una migliore gestione terapeutica, all'educazione e alle iniziative politiche di promozione della salute. I programmi chiave includono la Giornata Mondiale della sepsi (13 settembre), una campagna annuale di sensibilizzazione contrassegnata da eventi come ospedali aperti, conferenze e sensibilizzazione pubblica¹⁹, e l'Agenda Globale 2030 per la sepsi, una roadmap strategica per ridurre l'incidenza del 20% e migliorare i tassi di sopravvivenza attraverso vaccinazioni, igiene e diagnosi precoce⁷.

Attualmente come terapia vengono principalmente utilizzati antibiotici ad ampio spettro, ma sono numerose le strade percorribili per tentare di contrastare la patologia. Molti pazienti infatti non rispondono ai normali trattamenti e le linee guida sono in continuo aggiornamento⁷.

Oltre ad essere un bisogno clinico insoddisfatto, la sepsi è anche una condizione medica in continuo aumento, per cui identificare delle linee efficaci per la sua gestione clinica è un'esigenza particolarmente urgente. Per queste ragioni questo elaborato mira a discutere lo stato dell'arte della sepsi, dagli agenti eziologici responsabili, alle conoscenze attuali dei meccanismi patogenetici che guidano la sua evoluzione clinica fino agli interventi terapeutici attuali e in fase di studio.

SINTOMI E DIAGNOSI

SINTOMI

La sepsi è una condizione i cui sintomi possono essere suddivisibili in precoci e avanzati. Segni che indicano la presenza di sepsi nella fase iniziale della patologia sono:

- Debolezza e affaticamento
- Tremori e Sudorazione
- Sonnolenza o confusione
- Dolore e riduzione della minzione⁹

Per poterli collegare direttamente alla definizione di sepsi bisogna verificare la presenza di almeno due dei quattro sintomi associati alla Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) che sono:

- Febbre, con Temperatura superiore ai 38 °C
- Tachipnea, con frequenza respiratoria superiore ai 20 respiri al minuto
- Tachicardia, con frequenza cardiaca superiore ai 90 battiti al minuto
- Leucocitosi, con globuli bianchi superiori alle 10000 unità per microlitro di sangue periferico, oppure Leucopenia, con globuli bianchi inferiori alle 4000 unità per microlitro di sangue periferico¹⁰.

Se si riscontra nel paziente la presenza della SIRS associata ad una fonte infettiva allora siamo in presenza di sepsi. Per quanto riguarda invece ai sintomi più avanzati e gravi della patologia possiamo fare riferimento a:

- Ipossia
- Stato mentale alterato
- Cianosi
- Oliguria o Anuria
- ARDS¹⁰
- MODS

ARDS

L'ARDS, conosciuta come Sindrome da Distress Respiratorio Acuto, è una complicanza che può insorgere in seguito a sepsi. La patologia è caratterizzata da danno a livello alveolare con conseguente formazione di edema polmonare, possibili emorragie ed infiammazione¹¹. I principali segni clinici riguardano iperventilazione e alcalosi respiratoria, ipercapnia e acidosi respiratoria. Si possono dividere principalmente tre fasi: fase essudativa caratterizzata da edema ed emorragia (entro 72 ore), fase proliferativa con riparazione del danno alveolare (4-21 giorni) e fase fibrotica con fibrosi collagena (14-21 giorni). In risposta agli agenti lesivi e ai fattori rilasciati dalle cellule danneggiate, le cellule immunitarie si attivano e rilasciano quantità ingenti di citochine e altri mediatori infiammatori. L'accumulo di questi mediatori nel sangue porta a danni a livello dell'endotelio vascolare e della barriera alveolo-capillare. I neutrofili attivati che si accumulano nel microcircolo polmonare danneggiano le cellule endoteliali e alveolari. Questo ha conseguenze gravi che sfociano nella formazione di edema ed emorragie polmonari¹².

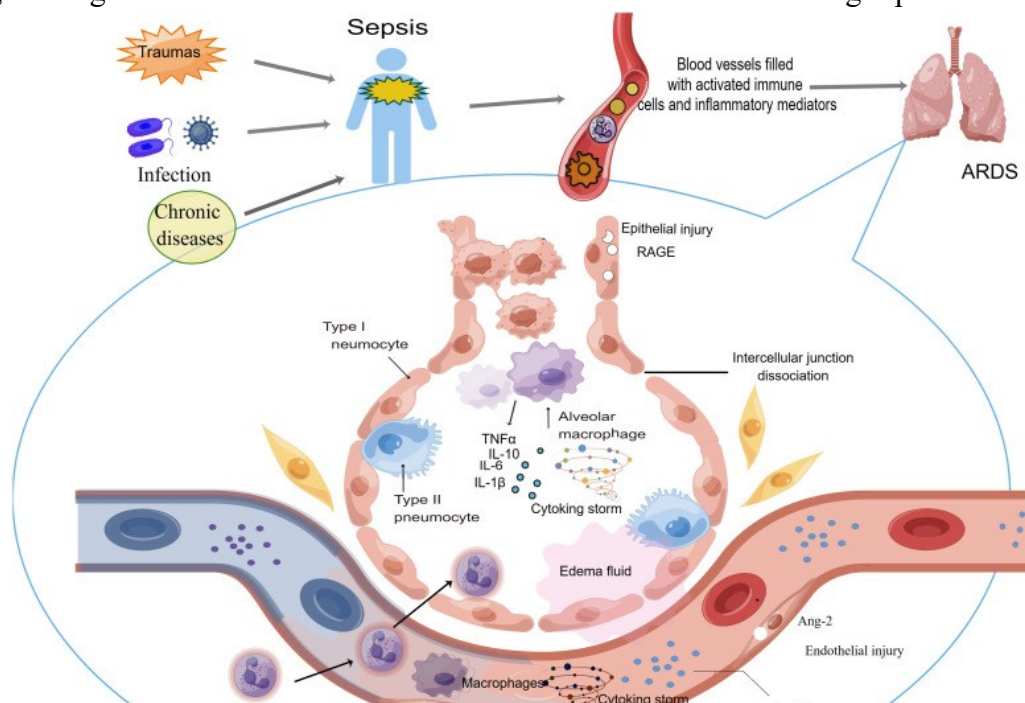


Figura 1: Dopo che l'ospite subisce l'attacco, che ha come conseguenza diretta la sepsi, le cellule immunitarie vengono attivate e i mediatori rilasciati nel circolo sanguigno. Si hanno danni a livello vascolare e polmonare.

Il danno che può essere di tipo diretto o indiretto ha come conseguenza la formazione di un essudato progressivo ricco di fluido ricco di proteine. La produzione di surfattante è ridotta a causa della morte dei pneumociti di tipo II. Tutto questo porta ad un aumento della superficie intra-alveolare che può dare microatelettasia diffusa. I neutrofili, insieme ai macrofagi rilasciano i mediatori infiammatori nella microcircolazione polmonare, contribuendo al danno e alla morte

delle cellule endoteliali. I leucociti e le piastrine attivate causano la progressiva distruzione dei pneumociti di tipo I e questo porta a gravi conseguenze come il danno alveolare diffuso (DAD)³¹.

Il tasso di mortalità è elevato. Per contrastare la progressione verso l'insufficienza respiratoria si interviene con terapie di supporto come la ventilazione non invasiva a pressione positiva oppure lo scambio di gas extracorporei e la ventilazione liquida parziale.¹¹

CRITERI E METODI DIAGNOSTICI

Per identificare, e poter curare al meglio la sepsi, esistono dei criteri e dei metodi diagnostici che consentono di rendere più evidenti i sintomi e comprendere che si tratta proprio di questa patologia. La diagnosi richiede vari strumenti di Screening come SIRS, qSOFA, SOFA, NEWS e MEWS¹³. La SIRS, precedentemente descritta, può essere un valido aiuto nell'identificazione della patologia. Il SOFA viene utilizzato come punto di riferimento ormai da anni come parametro per la diagnosi della sepsi. Se i pazienti presentano un punteggio pari o superiore di 2 devono essere gestiti con un livello di attenzione adeguato.

Tabella 4. SOFA score

Sistema	Punteggio				
	0	1	2	3	4
Respirazione					
PaO₂/Fio₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
Coagulazione					
Piastrine (numero/mm³)	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Epatico					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
Cardiovascolare					
	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 mcg/kg/min o dobutamina	Dopamina 5,1–15 o nor. ≤ 0,1 mcg/kg/min	Dopamina > 15 o nor. > 0,1 mcg/kg/min
Sistema Nervoso Centrale					
GCS (Glasgow Coma Scale)	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renale					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Diuresi (ml/die)				< 500	< 200

Oppure ancora si può utilizzare il qSOFA, detto anche SOFA “rapido”, ovvero una scala che consente di ottenere dei punteggi per la valutazione della sepsi e dell'insufficienza multiorgano¹⁴. Si vanno a misurare principalmente tre parametri clinici:

- Frequenza respiratoria ≥ 22/min
- Scala del coma di Glasgow <15
- Pressione sanguigna sistolica ≤100 mmHg

Se un paziente soddisfa due o più di questi criteri deve assolutamente essere controllato e i medici dovranno valutare attentamente la terapia più adatta¹⁵. La diagnosi di sepsi è basata anche sull'analisi di marcatori biochimici, ematologici e microbiologici. Negli ultimi anni, sono stati

fatti grandi passi avanti nell'identificazione di biomarcatori ¹⁶. Tra questi vi marcatori di infiammazione sistemica come la PCR e il PCT. La PCR, ovvero la Proteina C-reattiva, in particolare, viene utilizzata per la diagnosi di sepsi precoce, che si manifesta nelle prime 24 ore, perché è considerata particolarmente elevata in questo contesto¹⁷. Così come il precursore della calcitonina matura (PCT) che viene prodotta da molti tessuti in tutto il corpo in risposta a reazioni infiammatorie, può essere considerato un fattore chiave nel raggiungimento dello stadio di sepsi grave. Tutti i Biomarcatori coinvolti verranno analizzati più avanti in questo elaborato.

Tuttavia un altro sistema fondamentale può essere l'utilizzo di uno score specifico definito NEWS. Usato in particolare per individuare pazienti con parametri vitali che si deteriorano, può essere, tuttavia, un incredibile vantaggio per la diagnosi di sepsi. Questo approccio è costituito da una scala di sei parametri: frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, livello di coscienza o comparsa di nuovo stato confusionale¹⁸. Vi è un sistema che consente di calcolare un punteggio e se la somma totale risulta essere maggiore di 5 bisogna sospettare un caso di sepsi.

TIPOLOGIE DI SEPSI

La sepsi può essere suddivisa in tre forme cliniche: sepsi, sepsi grave e shock settico. La sepsi grave è stata definita come una sepsi associata a disfunzione multiorgano, ipotensione o ipoperfusione. Tra i segni clinici vi sono oliguria, acidosi lattica e alterazione acuta dello stato mentale. Di solito è dovuto alla bassa pressione sanguigna, conseguenza di un'infezione sistemica importante¹⁹. Lo shock settico, invece, è l'ultimo stadio della sepsi e comprende una pressione sanguigna estremamente bassa in concomitanza con l'assunzione di liquidi per via endovenosa²⁰. Si tratta di una condizione molto grave in cui può incorrere il paziente. Può portare ad insufficienza renale, cardiaca e polmonare, danni cerebrali e morte. In base alla diversa risposta terapeutica avremo tre diverse fasi nello shock settico²¹:

- Fase non progressiva compensatoria: si tratta della fase iniziale, in cui il corpo tenta di sopperire alla riduzione della perfusione con tachicardia e vasocostrizione. La cute appare più pallida e la sudorazione diminuisce con ritenzione di liquidi a livello renale.
- Fase progressiva: i trattamenti non risultano efficaci per trattare la condizione del paziente. Si ha acidosi con accumulo di sangue a livello cardiaco, disfunzione multiorgano con pressione arteriosa sistolica ridotta ed elevate difficoltà respiratorie. In questa fase avremo lo sviluppo della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS). Si aggravano le condizioni del paziente.
- Fase irreversibile: è la fase più grave quella in cui la malattia evolve in modo inarrestabile verso una progressiva insufficienza multiorgano che porta alla morte del paziente.

Indipendentemente dalla fase in cui incorre il paziente, la sepsi è una condizione che prevede un tasso di morbilità e mortalità molto elevato, soprattutto in condizioni di ipotensione e lattato persistentemente elevato²².

EZIOLOGIA

SIRS e MODS

La SIRS è una risposta infiammatoria acuta e che può essere scatenata da fattori eziologici di natura microbica o non microbica come traumi importanti, interventi chirurgici, o ischemie diffuse. Caratteristica unificante della SIRS è il rilascio di grosse quantità di citochine che possono causare l'attivazione di una cascata infiammatoria potenzialmente irreversibile²³.

La sindrome da disfunzione multiorgano (MODS) descrive una condizione che porta alla compromissione del funzionamento di più organi. La MODS può avere varie cause, ma quella più comune è la sepsi²⁴. Il trattamento dipende dalla causa scatenata e dagli organi interessati, tuttavia, ancora oggi, i meccanismi patogenetici che portano alla MODS sono ancora poco conosciuti.

FATTORI MICROBICI E DETERMINANTI DELL'OSPITE

La sepsi è solitamente causata da infezioni batteriche, ma può essere il risultato di infezioni da virus, parassiti o funghi. L'invasione microbica minaccia l'omeostasi dell'ospite causando un grave scompenso all'interno dell'organismo. L'entità di questo processo può dipendere da diversi fattori dell'ospite come l'età, il sesso, eventuale assunzione di farmaci o presenza di patologie, così come l'ambiente e lo stile di vita. Ma anche i fattori patogeni come la virulenza e i patterns molecolari associati al tipo di patogeno possono avere un impatto importante sull'entità della manifestazione del processo²³. L'origine del processo può manifestarsi in qualsiasi parte del corpo. I pazienti che sono a più rischio di incorrere nella sepsi sono soprattutto coloro che risiedono o si trovano all'interno di strutture sanitarie, come ospedali o RSA. A volte, ad esempio, i batteri penetrano nel corpo attraverso un catetere endovenoso utilizzato per somministrare liquidi e farmaci²⁵.

In tutto il mondo si ha un aumento di casi di sepsi dovuti sia a batteri Gram-positivi che batteri Gram-negativi. Queste casistiche comprendono batteri anaerobi, miceti, con un'incidenza maggiore per quelli classificati come nosocomiali²⁶. I batteri Gram-positivi vengono denominati in questo modo per il colore che assumono durante la cosiddetta colorazione di Gram. I batteri

si colorano in modo diverso in base alle diverse tipologie di pareti cellulari, i Gram-positivi di rosso, mentre i Gram-negativi di blu.

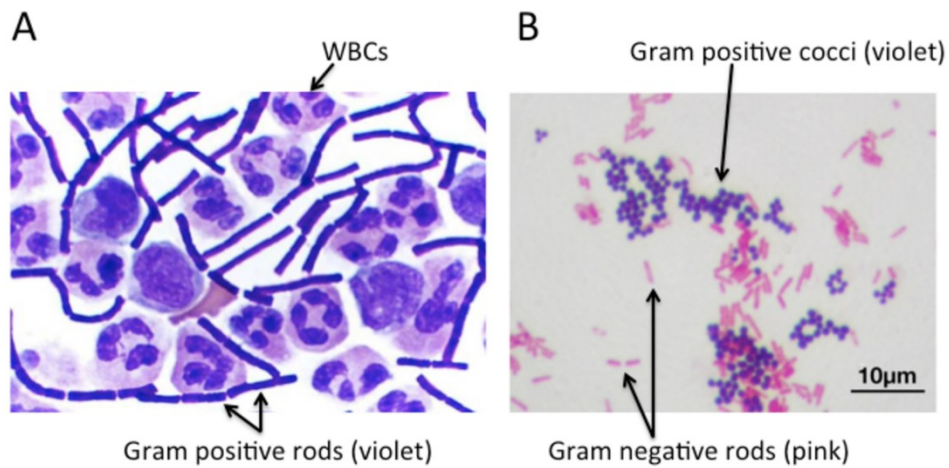


Figura 2: **Colorazione di Gram di diversi batteri.** A) *Bacillus anthracis* gram-positivo a forma di bastoncino (che causa l'antrace) in un campione di liquido cerebrospinale, contenente anche globuli bianchi. B) Una colorazione di Gram dei cocchi gram-positivi *Staphylococcus aureus* (viola o porpora) e dei bacilli gram-negativi *Escherichia coli* (rosa)

Su uno studio condotto negli Stati Uniti sull'epidemiologia della sepsi dal 1979 al 2000 è stato dimostrato che, negli ultimi venticinque anni, i batteri Gram-positivi erano la causa più comune di Sepsis²⁷. Dal 1979 al 1987 i batteri Gram-negativi sembravano essere i maggiori rappresentati nello sviluppo della patologia, ma a partire dalla fine del 1987 la situazione si ribaltò drasticamente. Le ultime analisi effettuate nel 2000 dimostrarono come i batteri Gram-positivi rappresentavano il 52,1% dei casi contro il 37,6% dei batteri Gram-Negativi.

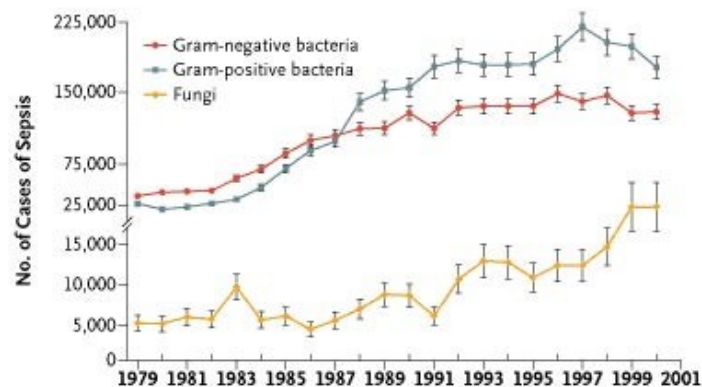


Figura 3: Numero di casi di sepsi negli Stati Uniti dal 1979 al 2000

I batteri più isolati sono stati quelli di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia* e *Pseudomonas aeruginosa*²⁸. In questo caso i fattori di virulenza, prodotti dai patogeni, fanno sì che i batteri vengano protetti dall'azione del sistema immunitario innato dell'ospite. Possono attraversare le barriere delle mucose e replicarsi in maniera indisturbata all'interno dell'organismo. Questo piano viene attuato grazie alla produzione di diverse tipologie di tossine, come ad esempio l'endotossina, oppure il lipopolisaccaride (LPS) presente sulla membrana esterna²⁹. Tuttavia, fortunatamente, in alcuni casi, le cellule immunitarie innate dell'ospite riconoscono i fattori di virulenza tramite dei recettori che prendono il nome di Pattern Recognition Receptor, (PRR). I PRR sono in grado di riconoscere delle molecole chiamate PAMP e DAMP. Ad esempio, nel caso del Lipopolisaccaride, costituente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi, i PRR saranno in grado di captarli e attivarsi in risposta alla loro presenza e avviare una risposta immunitaria innata. Nell'ultimo decennio, ricerche importanti nel campo delle tossine e della loro interazione con le cellule ospiti e i PRR, hanno portato a un avanzamento notevole della comprensione della sepsi. Le tossine consentono al patogeno di sfuggire al sistema immunitario innato e modulare a proprio piacimento il tipo di azione che vogliono svolgere.

La prevenzione e il trattamento della sepsi rimangono una sfida importante in ambiente ospedaliero²⁹. Tra le cause più frequenti vi sono manovre strumentali invasive, dall'uso di cateteri vascolari ed urinari, all'uso di protesi valvolari e articolari. Tutte queste procedure sembrano influire notevolmente sul rischio di sepsi. Le possibili ragioni dell'incidenza della patologia possono anche riguardare lo stato immunitario dell'ospite compromesso dalle terapie con farmaci immunosoppressivi o dalla chemioterapia³⁰.

La sepsi intesa come batteriemia persistente è stata oggetto di studio dell'ospedale di Caltagirone, Catania (500 posti letto, 18.000-20.000 ricoveri l'anno) da gennaio 1981 a dicembre 1996²⁶. E proprio grazie a questa indagine si è riscontrato come il reparto di rianimazione UTIC sia stato quello maggiormente colpito con un tasso di d'incidenza particolarmente elevato. Seguono il reparto di medicina - malattie infettive - neurologia, quello di chirurgia - urologia-ostetricia, e infine quello di pediatria. I dati indicano come i

Tabella 1 - Numero casi/reparto degenza. Casistica personale.

Reparto	N. casi
Pediatria	14
Rianimazione UTIC	95
Chirurgia-Urologia- Ostetricia	37
Medicina-Malattie Infettive-Neurologia	40

Tabella 2 - Agenti etiologici responsabili di sepsi. Casistica personale.

Microrganismi	N. casi
<i>S. aureus</i>	39
<i>S. epidermidis</i>	22
<i>Streptococcus spp.</i>	18
<i>Streptococco alfaemolitico</i>	4
<i>E. coli</i>	34
<i>P. aeruginosa</i>	15
<i>Salmonella spp.</i>	12
<i>Neisseria meningitidis</i>	3
Altri Gram negativi	21
<i>Brucella spp.</i>	13
<i>S. typhi</i>	8
<i>Anaerobi</i>	7
<i>Candida</i>	11

pazienti sottoposti ad intervento chirurgico e l'utilizzo di specifiche apparecchiature siano quelli maggiormente colpiti dalla patologia in esame. Ma soprattutto come numerosi agenti eziologici responsabili della sepsi siano batteri.

PATOGENESI

RISPOSTA INFIAMMATORIA

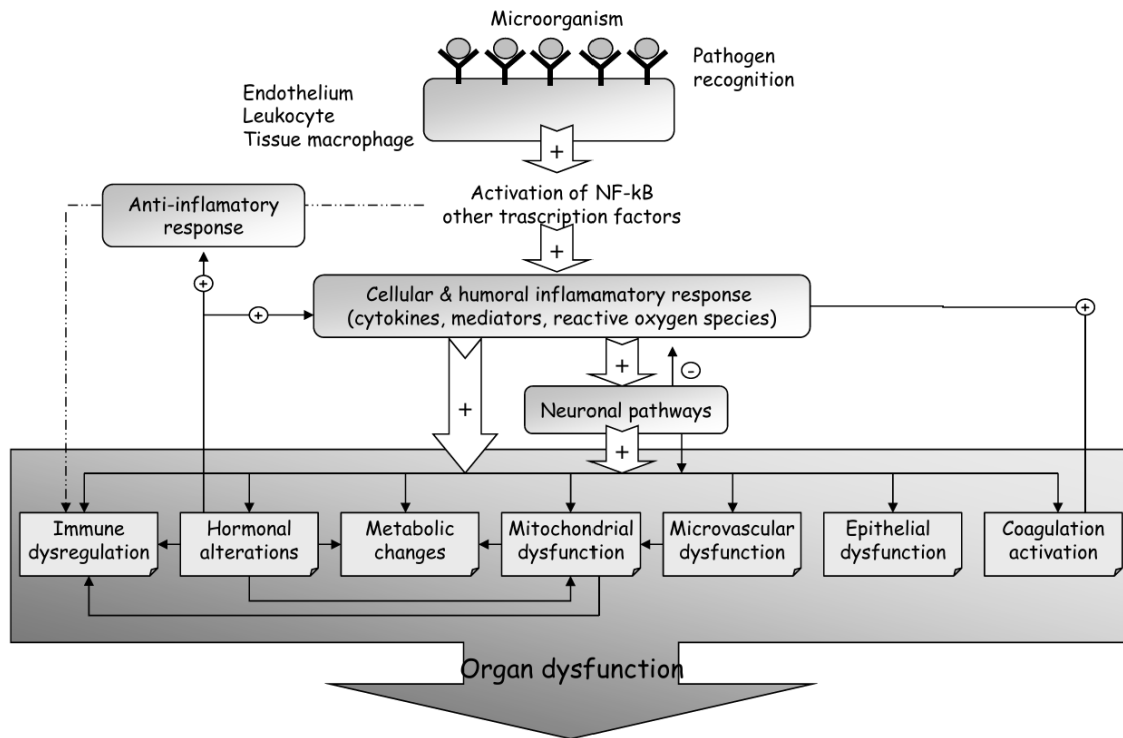


Figura 4: Patogenesi sepsi

Lo squilibrio della risposta infiammatoria nella sepsi è un aspetto fondamentale per comprendere la patogenesi e la gravità di questa condizione. sepsi e shock settico causano una risposta infiammatoria sistemica estremamente marcata. Gli effetti dipendono dal rilascio di mediatori dell'infiammazione. Le cellule del sistema immunitario si possono dividere in cellule dell'immunità innata e cellule dell'immunità adattativa. L'immunità innata agisce rapidamente limitando l'infezione, la cui eliminazione, però, necessita spesso l'intervento da parte dell'immunità adattativa.³²

Quando la risposta immunitaria non è abbastanza efficace per il contenimento dell'infezione, l'attivazione massiccia del sistema immunitario innato porta alla tempesta citochinica³³. Quest'azione è mediata dai PRR che riconoscono PAMP e DAMP. Nella sepsi i PRR sono in grado di riconoscere sia molecole di origine microbica, come l'LPS, che fattori derivanti dall'ospite, come HMGB-1, ovvero proteine presenti nell'ambiente extracellulare in seguito a danno cellulare³⁴. Tra i PAMP, oltre all'LPS, si ricordano le lipoproteine, acidi nucleici,

peptidoglicani tipici dei funghi e l'acido lipoteicoico costituente della parete dei batteri Gram-positivi³⁴. Trattando invece le diverse tipologie di DAMP, oltre alle proteine nucleari HMGB-1, vi sono le proteine da shock termico, le S100, i prodotti di degradazione dell'acido ialuronico ed eventuali frammenti di DNA³⁴. Studi clinici hanno dimostrato livelli elevati di HMGB-1 nei pazienti con sepsi grave e shock settico. HMGB-1 sarebbe infatti in grado di diminuire l'attività battericida mediata dai neutrofili e anche l'azione della NADPH ossidasi tramite dei meccanismi che dipendono da RAGE. In conclusione HMGB-1 sembrerebbe capace di potenziare e attuare gli effetti negativi associati alla sepsi³⁵. Le proteine S100, ovvero le proteine leganti il calcio che sono presenti nel citoplasma dei fagociti, sono particolarmente elevate nei pazienti con sepsi grave. Studi su modelli murini trattano il ruolo di S100A9. Mentre nella sepsi endotossica la sua presenza amplifica la risposta infiammatoria promuovendo la letalità, nel modello di polmonite da *Klebsiella pneumoniae* la sua assenza determina una ridotta sopravvivenza, suggerendo un effetto protettivo nel controllo dell'infezione³⁶. Le proteine da shock termico (Hsps) hanno la funzione di chaperon molecolari e aumentano in risposta allo stress cellulare. Le espressioni di Hsp27, Hsp60, Hsp70 e Hsp90 aumentano in maniera significativa nei pazienti con Sepsis³⁷. Così come i livelli plasmatici di Hsp70 sono particolarmente elevati nei bambini con Shock Settico³⁸. È stato inoltre dimostrato che i livelli plasmatici di nDNA e mtDNA sono notevoli nei pazienti con sepsi grave e shock settico. L'analisi dei livelli di DNA plasmatico può essere un valido metodo per verificare l'esito nei pazienti settici ospedalizzati. Così come il DNA mitocondriale plasmatico è una valida alternativa per verificare la concentrazione di lattato o dei punteggi SOFA al momento del ricovero dei pazienti³⁹.

Esistono diverse classi di recettori dell'immunità innata e, in base alla loro localizzazione, si possono suddividere in PRR del ramo umorale solubili nei liquidi biologici, PRR legati alla membrana e PRR citoplasmatici⁴⁰. Tra i PRR espressi sulla membrana cellulare ci sono i Toll-Like Receptor (TLR), che si trovano sia sulla superficie cellulare che a livello intracellulare. I TLR di superficie cellulare includono TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 e TLR10, mentre i TLR intracellulari sono localizzati nell'endosoma e includono TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12 e TLR13⁴¹. Ogni TLR è costituito da una regione extracellulare con sequenze ripetute di leucina (LRR), che permettono il riconoscimento dei PAMP, un segmento transmembrana e un dominio citoplasmatico Toll/IL-1 (TIR) che inizia il processo di segnalazione all'interno della cellula. L'ectodominio adotta una struttura simile a un ferro di cavallo, e i TLR si associano ai rispettivi PAMP o DAMP formando dimeri, sia omodimeri che eterodimeri, talvolta in collaborazione con co-recettori o altre molecole ausiliarie⁴².

L'LPS rilasciato dalla membrana dei batteri gram- viene inizialmente legato da una LPS-binding protein (LBP), che si trova nel sangue, e che trasporta l'LPS al CD14 ancorato alla membrana di monociti e macrofagi. Quest'ultima molecola sarà in grado di trasferire l'LPS al complesso recettoriale TLR4/MD-2 e avviare la cascata di trasduzione del segnale che prevederà il reclutamento di proteine adattatrici che si troveranno nel citoplasma⁴³. TLR4 potrà utilizzare MyD88 o TRIF, le quali saranno le proteine adattatrici che si occuperanno dell'attivazione di proteine chinasi, quindi di fattori di trascrizione che attiveranno la trascrizione di specifici geni. Con la via MyD88 si attiverà la proteina chinasi IRAK seguita da TRAF-6 e TAK-1, quest'ultima andrà a fosforilare IKK α , IKK β e IKK γ responsabili dell'attivazione del fattore NF- κ B. Inoltre TAK-1 si occupa anche della fosforilazione di MAPK 3/6 avviando l'attivazione di p38, JNK ed ERK 1/2. Si attiverà AP-1 che coopererà con NF- κ B nell'attivazione di un programma genico infiammatorio⁴².

Il pathway dipendente da TRIF si associa a TRAF6 e TRAF3. TRAF6 interagisce con RIP1 che coinvolge TAK1 e IKK portando all'attivazione di NF- κ B e MAPK. TRAF3 attivato recluta TBK1 e IKK-i che a sua volta fosforila e attiva IRF3 portando all'attivazione dei geni che codificano per gli interferoni di tipo 1.

Vi sarà un aumento del rilascio di citochine infiammatorie come IL-1, Interleukin-6 (IL-6), IL-12, IL-8, TNF- α ed Interferone di tipo 1. I livelli esagerati di questi mediatori infiammatori sono caratteristici di quella che è chiamata "tempesta citochinica" che è tipica della sepsi o dell'infiammazione sistemica grave e che porta all'insufficienza multiorgano⁴⁴.

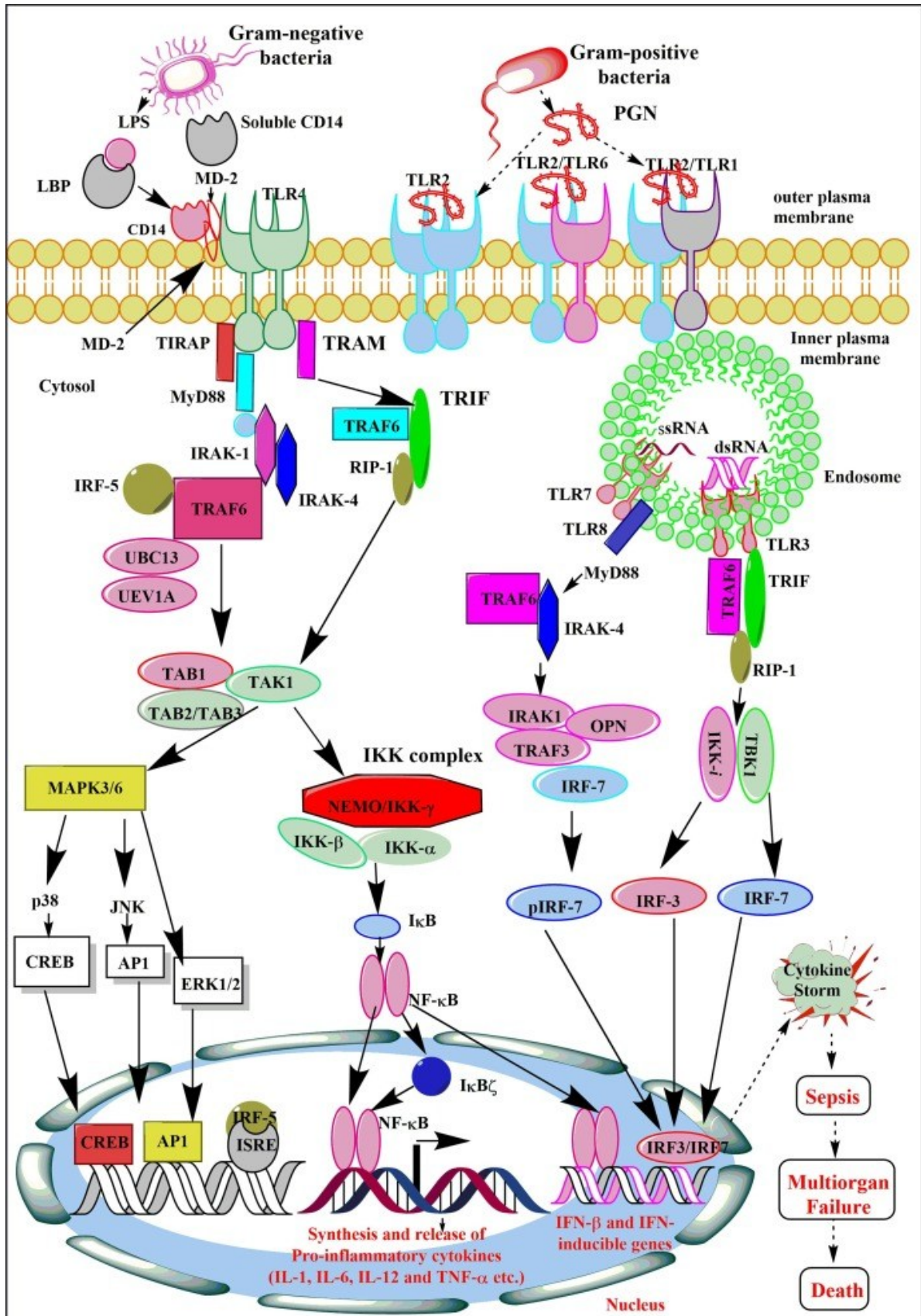


Figura 5: Rappresentazione schematica dell'attivazione di vari percorsi di segnalazione TLR che portano allo sviluppo di tempesta di citochine e sepsi.

Anche i PRR citoplasmatici possono essere coinvolti nella patogenesi della sepsi. In particolare si ricordano i NOD Like Receptors (NLR), complessi formati da un dominio ricco di leucine in grado di riconoscere PAMP o DAMP, un dominio di oligomerizzazione nucleotidica e un dominio che si occupa di definire il diverso tipo di sottofamiglia⁴⁵. NLRP identifica una sottofamiglia di recettori che attivati formano complessi chiamati inflammosomi. All'interno di questi complessi ogni molecola di NLRP lega una proteina adattatrice chiamata ASC che a sua volta lega la pro-caspasi-1. La vicinanza spaziale porta all'attivazione autocatalitica delle pro-caspasi-1 a dare le caspasi-1 che a sua volta taglia la Gasdermina D (GSDMD) con conseguente formazione di pori nella membrana plasmatica e morte cellulare⁴⁶. Un altro bersaglio della caspasi-1 è la pro-IL-1 β che viene scissa a dare la forma biologicamente attiva IL-1 β . IL-1 β è rilasciata nell'ambiente extracellulare attraverso i pori formati dalla GSDMD ed è una delle citochine primarie dell'infiammazione. Nei pazienti affetti da sepsi IL-1 β aumenta l'aggravarsi delle condizioni patologiche⁴⁷. Uno degli effetti sistemici causati dall'attivazione di questo pirogeno-endogeno è la febbre.

Tra i PRR cellulari di membrana si ricordano anche le famiglie dei recettori lectinici e tra questi Dectin-1 e Dectin-2 espresse prevalentemente dalle cellule dendritiche. Studi recenti suggeriscono che l'attivazione di questi recettori porta alla produzione di un grande quantitativo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che, in patologie come la sepsi, contribuiscono ad aumentare lo stato infiammatorio e causare gravi disfunzioni⁴⁸. Anche la fagocitosi dei macrofagi contribuisce alla produzione di elevate quantità di ROS che provocano danno cellulare⁴⁹.

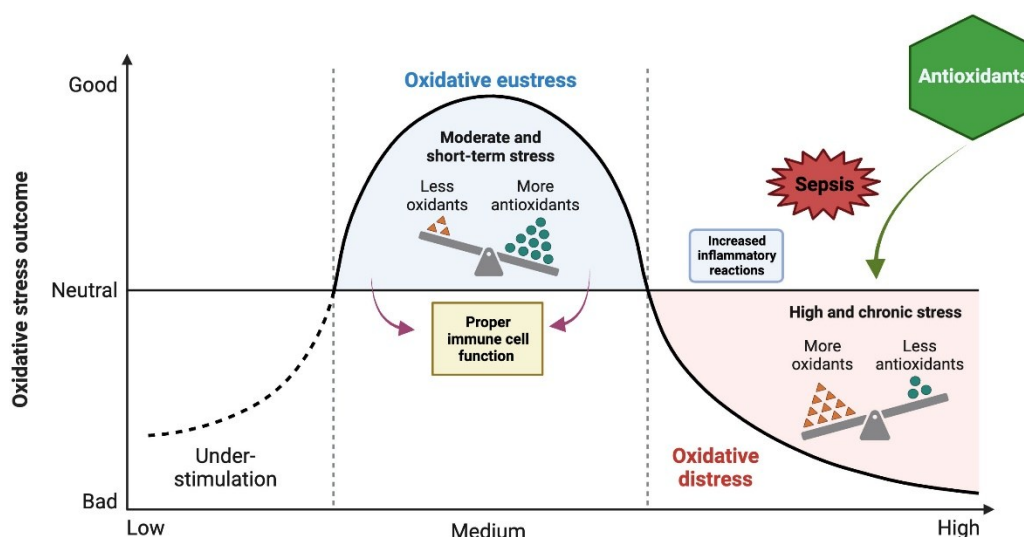


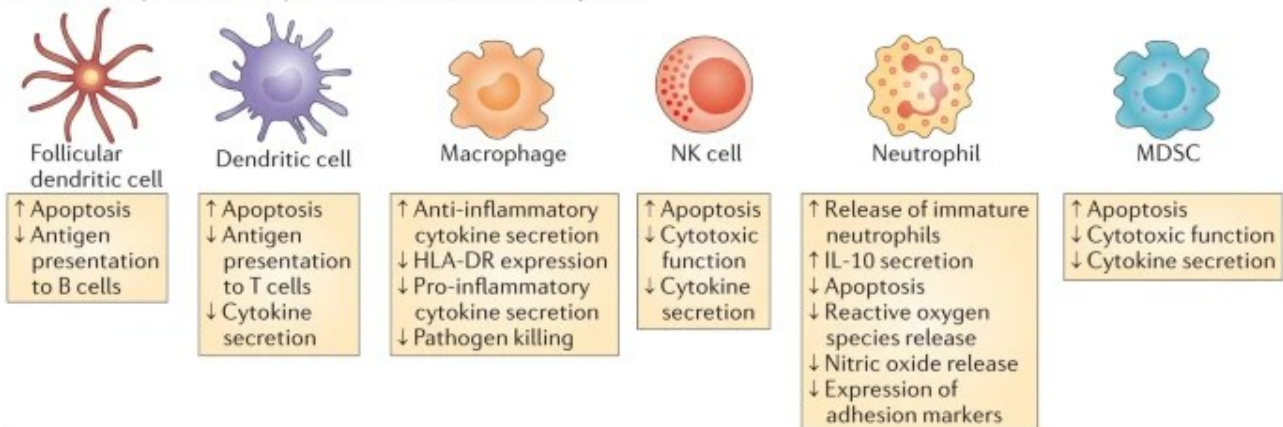
Figura 6: Ruolo dei ROS nella sepsi

Tra i ROS troviamo l'anione superossido, il perossido d'idrogeno e il radicale idrossile⁵⁰. In condizione fisiologiche i ROS vengono prodotti in piccole quantità e sono neutralizzati da diversi sistemi anti-ossidanti, se però la produzione è eccessiva, i sistemi detossificanti sono insufficienti e si stabilisce una condizione di stress ossidativo che contribuisce allo sviluppo di insufficienza multiorgano e mortalità.⁵¹.

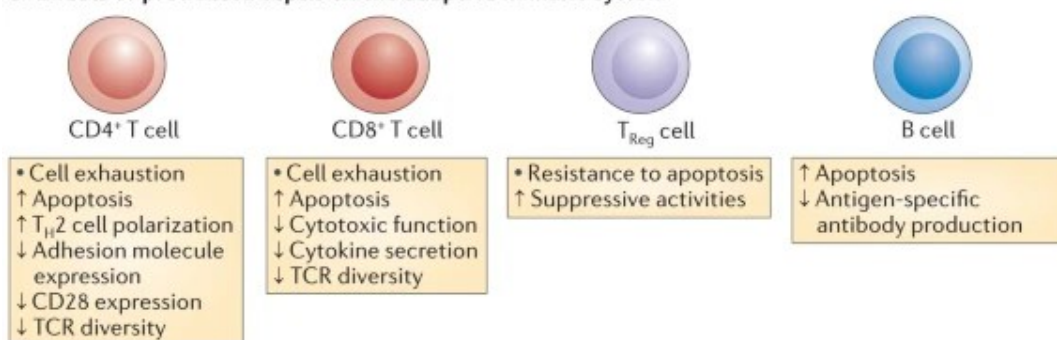
DEREGOLAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

La sepsi è in grado di compromettere le principali funzioni di gran parte delle cellule del sistema immunitario.

a Effects of protracted sepsis on the innate immune system



b Effects of protracted sepsis on the adaptive immune system



Nature Reviews | Immunology

Figura 7: effetti sulle cellule del sistema immunitario in seguito a sepsi

I neutrofili eliminano i patogeni mediante diverse azioni antimicrobiche. I neutrofili sono fondamentali per l'eliminazione dei batteri patogeni durante la sepsi. La loro migrazione verso i focolai infettivi è attivata dai fattori chemiotattici e molecole di adesione espresse dalle cellule endoteliali attivate (VCAM, ICAM). Durante la sepsi gran parte di queste cellule subisce apoptosi entro 24 ore dal rilascio dal midollo osseo⁹⁸. Studi clinici hanno dimostrato una disfunzione dei neutrofili con conseguente perdita di attività chemiotattica. Una delle teorie più diffuse afferma che le problematiche derivanti da una disfunzione dei neutrofili siano dovute ad anomalie nella segnalazione del recettore TLR⁹⁹. Infine, dati recenti, dimostrano come una parte di neutrofili rilascia grandi quantità di citochine immunosoppressive come IL-10. I pazienti che contraggono la sepsi hanno inoltre più possibilità di incorrere in infezioni nosocomiali¹⁰⁰.

Per quanto riguarda le MDSC possono bloccare alcune funzioni delle cellule T come la produzione dell'IFN- γ e di IL-2. E alcuni studi hanno identificato un aumento del numero di cellule MDSC nei polmoni di pazienti deceduti con sepsi¹⁰¹.

Le cellule dendritiche sono particolarmente colpite. È stato evidenziato come vi sia una riduzione di questo tipo di cellule nella milza durante la sepsi rispetto ad altre patologie. Sia le cellule dendritiche plasmacitoidi che mieloidi sono colpite da apoptosi durante la patologia. Le cellule dendritiche che sopravvivono hanno tuttavia un ridotto HLA-DR e producono maggiore IL-10¹⁰².

I monociti e i macrofagi svolgono una funzione essenziale nell'induzione e risoluzione delle risposte infiammatorie. Durante la sepsi, insieme ai neutrofili, si ritiene che i monociti contribuiscano alla tempesta iniziale di citochine che può portare a disfunzione multiorgano⁵⁶. I monociti, in risposta ad infezioni come la sepsi, sono in grado di spostarsi nel sito di infezione e differenziarsi in macrofagi e cellule specializzate. I macrofagi, così come i monociti, sono in grado di attuare il processo di fagocitosi ma al tempo stesso rilasciare una grande quantità di citochine che, nel caso della sepsi, può portare ad un'inflammatione eccessiva con conseguente disfunzione multiorgano⁵⁷. I macrofagi possono trovarsi in stati funzionali diversi. Possono essere di tipo M1 oppure M2 a seconda dei differenti stimoli microambientali. I macrofagi M1 hanno attività pro-infiammatoria e citotossica mentre i macrofagi M2 sono coinvolti in attività anti-infiammatorie che spengono l'inflammatione⁵⁸. Tuttavia, durante la sepsi, la regolazione dei macrofagi risulta essere alterata. I monociti dimostrano una ridotta capacità di rilasciare TNF, IL-1, IL-6 e IL-12.

Le cellule NK, normalmente, si occupano dell'eliminazione, tramite meccanismo diretto o indiretto, di cellule danneggiate o pericolose. Durante la fase iniziale della sepsi le cellule NK si attivano, utilizzando perforine e granzimi, implementando la risposta infiammatoria. Oppure attraverso una cooperazione con i macrofagi, grazie alla loro produzione di IL-12, producono interferone- γ andando ad agire sui macrofagi stessi e promuovendo le attività antimicrobiche⁶⁰. Bassi livelli di NK sono associati ad elevato rischio di mortalità. Nei pazienti in terapia intensiva è stato notato come bassi livelli di cellule NK possano portare all'attivazione di virus latenti che incrementerebbero il danno all'organismo¹⁰³.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato delle modificazioni a livello delle cellule T circolanti e tissutali con effetti a livello delle cellule T CD4 e CD8. Durante le prime fase della sepsi i

livelli di produzione di citochine associate a TH1 e TH2 diminuiscono così come la risposta delle cellule TH17¹⁰⁴. Il fatto che la sepsi sia una patologia che si prolunga nel tempo causa un elevato carico antigenico che causano un contesto ideale per l'esaurimento delle cellule T. Per quanto riguarda invece le cellule T regolatorie si è dimostrato come siano più resistenti all'apoptosi indotta da sepsi probabilmente grazie ad un aumento dei livelli della proteina anti-apoptotica BCL-2. Le cellule T regolatorie possono tuttavia anche inibire le cellule immunitarie come monociti e neutrofilii. Riducono la produzione di IFN- γ e GM-CSF. Quindi, durante la sepsi, le cellule T regolatorie svolgono funzioni molto importanti nel compromettere l'intera immunità e contribuire alla disfunzione d'organo e alla morte¹⁰⁵.

La sepsi induce un'alterazione del sistema immunitario, caratterizzata da una marcata disfunzione delle cellule immunitarie e dall'attivazione di numerosi percorsi di segnalazione. I meccanismi alla base della disregolazione del sistema immunitario innato comprendono il reclutamento e la migrazione anomala dei neutrofilii, una differenziazione e regolazione alterata dei macrofagi, una riduzione dell'attività immunitaria delle cellule dendritiche, una compromissione della citotossicità delle cellule natural killer e una produzione eccessiva di citochine⁵².

Un'eccessiva produzione di neutrofilii può risultare dannosa per gli organi colpiti. I neutrofilii rilasciano sostanze come proteasi che causano danni ai tessuti⁵³. Durante la sepsi, così come nelle infiammazioni acute, questo può risultare un'arma a doppio taglio per il modo in cui causa danno ai microrganismi e al tempo all'organismo. L'immunosoppressione provocata dalla sepsi causa una condizione in cui il sistema immunitario, che inizialmente si attiva per combattere la patologia, perde gradualmente la sua efficacia e non riesce più a rispondere nel modo corretto. Durante l'immunosoppressione indotta dalla sepsi, i neutrofilii mostrano diversi comportamenti anomali che contribuiscono alla compromissione del sistema immunitario. Possiamo avere una disfunzione dei meccanismi di difesa oppure una situazione in cui i neutrofilii non riescono a spostarsi correttamente verso i siti di infezione a causa di alterazioni nei segnali di chemiotassi⁵⁴. Inoltre i neutrofilii sono in grado di produrre grosse quantità di ROS per attuare una risposta citotossica e questo, durante l'attivazione eccessiva di neutrofilii, porta a danno tissutale⁵⁵. Avremo un aumento della permeabilità vascolare, dipendente anche dalla morte delle cellule endoteliali causate dai ROS, con elevata probabilità di sviluppo di patologie a livello polmonare. I livelli delle citochine primarie dell'infiammazione sono elevati e i macrofagi possono subire un'alterazione nella loro capacità di rispondere agli stimoli infettivi o di risolvere

l'infiammazione. I monociti e i macrofagi possono quindi subire modificazioni che portano al fenomeno di immunosoppressione. Diventano meno reattivi agli stimoli infettivi e sviluppano una tolleranza immunologica. Le cellule, avendo subito una stimolazione elevata, diventano meno sensibili agli stimoli futuri non riuscendo più ad attuare una risposta infiammatoria corretta. I macrofagi possono infatti subire un cambiamento e spostarsi verso una programmazione di tipo M2 che risulterà meno efficiente nell'eliminazione dei patogeni⁵⁹. Durante la sepsi vengono meno le funzioni principali di monociti e macrofagi e, di conseguenza, anche la capacità di fagocitosi è ridotta e rende il paziente più suscettibile a infezioni secondarie. La produzione elevata di citochine e altri mediatori infiammatori può causare una ridotta sensibilità nelle cellule NK limitandone le capacità e dando origine ad tolleranza immunologica. Nella fase avanzata della sepsi, le citochine anti-infiammatorie come IL-10 e TGF- β riducono la capacità delle cellule NK di reagire prontamente ai patogeni⁶¹.

DANNO MITOCONDRIALE

I mitocondri sono considerati le “centrali elettriche” della cellula per la loro capacità di produrre ATP. Grazie alla loro possibilità di interagire con gli altri organelli sono degli hub biosintetici per nucleotidi, amminoacidi, lipidi, gluconeogenesi, chetogenesi, omeostasi del ferro e produzione di neuroni e neurotrasmettitori⁶². In caso di sepsi avremo una iperproduzione di ROS, ossido nitrico e citochine infiammatorie⁶³. Questo porterà a problematiche e disfunzione a livello dei mitocondri con danni diretti alle proteine mitocondriali e ad altre strutture come la membrana lipidica. Avremo perdita del potenziale di membrana, utilizzato per la catena di trasporto degli elettroni, e di conseguenza il blocco della fosforilazione ossidativa con impossibilità di produrre ATP⁶⁴. Un ulteriore bersaglio di questo processo possono essere le proteine causando modificazioni a livello della loro struttura tridimensionale oppure ancora un aumento dei livelli di calcio che implementa l'apertura del poro di permeabilità mitocondriale e quindi il blocco della fosforilazione ossidativa⁶⁸. Livelli molto bassi di ossigeno e ATP possono portare alla morte della cellula. In uno studio condotto su biopsie del muscolo scheletrico di pazienti settici gravi si sono riscontrate concentrazioni di ATP molto basse rispetto alla norma. E questo suggerirebbe un'associazione tra la sovrapproduzione di ossido nitrico, inibizione degli antiossidanti e le concentrazioni ridotte di ATP che vengono, per questo, correlate all'insufficienza multiorgano. La disfunzione mitocondriale probabilmente causata dall'ossido nitrico e dai ROS, conosciuti per inibire la respirazione mitocondriale, è una delle cause determinanti l'insufficienza multiorgano⁶⁵.

Anche gli ormoni tiroidei sembrerebbero avere effetti diretti sui mitocondri. La sepsi, infatti, può dare origine alla sindrome da malattia non tiroidea (NTIS), che determina un'alterazione della segnalazione dell'ormone tiroideo (TH) e una riduzione dei livelli di tiroxina (T4). Questo impatterebbe direttamente sui mitocondri causando elevate produzione di ROS, danno ai mitocondri e nella regolazione delle funzioni cellulari⁶⁶.

La cellula, così come il mitocondrio, può cercare di sopravvivere a questa condizione tentando di produrre in modi alternativi ATP. E lo può fare attraverso la via glicolitica solo nel momento in cui ci ritroviamo di fronte a riserve di molecole di glicogeno, terminate le quali, la glicolisi si blocca⁶⁸. Tuttavia questo potrà portare ad alterazioni nel funzionamento fisiologico e biochimico degli organi derivanti dall'abbassamento del pH cellulare e attivazione di enzimi lisosomiali⁶⁷.

COAGULAZIONE

Sempre più studi evidenziano come sia evidente il coinvolgimento della coagulazione nella sepsi. Queste anomalie nella coagulazione possono essere riscontrate tramite una valutazione della diminuzione della conta piastrinica e da un prolungamento dei tempi di coagulazione fino ad arrivare alla CID, la coagulazione intravascolare disseminata, costituita da sanguinamento eccessivo e trombosi microvascolare diffusa⁶⁹. I pazienti che presentano una condizione grave di sepsi possono riscontrare una patologia tromboembolica o un deposito di fibrina microvascolare che si presenta come disfunzione multiorgano. Nella forma più grave può anche coesistere la sindrome di Waterhouse-Friderichsen, osservata soprattutto durante la setticemia meningococcica fulminante, con ipotensione progressiva, CID e porpora diffusa⁷⁰.

Nei pazienti con sepsi è comune riscontrare una diminuzione della conta piastrinica nei primi quattro giorni in terapia intensiva accompagnata da trombocitopenia. La produzione alterata di piastrine può essere in contraddizione con gli alti livelli di citochine pro-infiammatorie che stimolano la produzione di piastrine come TNF e Interleukin-6 (IL-6). Tuttavia si è riscontrato come in un numero elevato di pazienti vi sia una condizione di attivazione elevata di monociti e macrofagi con il compito di attuare la fagocitosi di megacariociti e altre cellule ematopoietiche. Probabilmente dato da stimolazioni con alti livelli di produzione di M-CSF⁶⁹.

La coagulazione influenza notevolmente la risposta infiammatoria. Il reclutamento di cellule immunitarie nei siti di infezione da parte dell'immunità innata comprende anche l'attivazione della coagulazione. Durante la sepsi si è riscontrato un aumento dei livelli di fattore tissutale così come una regolazione negativa degli anticoagulanti naturali (TFPI, antitrombina, proteina C) e una ipofibrinolisi. E hanno determinato, di conseguenza, un aumento di trombina e formazione di coaguli. Una coagulazione non regolata correttamente può contribuire alla trombosi microvascolare e all'ipossia con danno tissutale⁶⁹.

Fenomeni di tipo trombotico-emorragico si verificano costantemente nei pazienti colpiti da sepsi. I meccanismi che, normalmente, dovrebbero essere utilizzati per impedire al patogeno di proliferare e all'infezione di diffondersi possono esporre il paziente a sviluppare delle disregolazioni che, nel caso della sepsi, possono evolvere in disfunzione multiorgano e poi in morte. Infatti, inizialmente, si verificano delle situazioni pro-coagulanti che causano effetti trombotici. In fase più tardiva, invece, si può presentare una prevalenza del fenomeno di fibrinolisi oppure di emorragia massiva. La SIC, conosciuta anche come sepsis-

induced coagulopathy, può essere ritenuta la condizione che precede la DIC per questo è fondamentale che sia immediatamente diagnosticata e gestita. Esistono dei sistemi a punteggio, creati dalle Società Internazionali, che possono essere utilizzati per la diagnosi di SIC e DIC. Viene confermata la DIC se il punteggio è pari o superiore a cinque. Il punteggio SIC risulta essere positivo se è pari o superiore a quattro con la somma del punteggio SOFA e dei criteri di coagulazione superiore a due⁷¹.

TABELLA I - Sistemi a punteggio per la diagnosi di SIC e DIC. SIC: coagulazione indotta da sepsi; DIC: coagulazione intravascolare disseminata; FDP: prodotti di degradazione fibrinogeno/fibrina; INR: *international normalized ratio*; SOFA: *sequential organ failure assessment*. (Adattata da (2) con il permesso dell'editore)

	Punti	SIC	DIC conclamata
Conta piastrinica (x10 ⁹ L ⁻¹)	2	<100	<50
	1	≥100, <150	≥50, <100
FDP o D-dimero	3	–	Forte aumento
	2	–	Moderato aumento
	1	–	–
Tempo di protrombina-INR	2	>1,4	≥6 s
	1	>1,2, ≤1,4	≥3, <6 s
Fibrinogeno (g/L)	1	–	<1
Punteggio SOFA totale	≥2	2	–
	1	1	–

I meccanismi di attivazione della coagulazione sono multifattoriali ma il principale iniziatore è considerato il fattore tissutale prodotto dai macrofagi e altre cellule come neutrofili e cellule endoteliali⁷². La trombina, oltre ad occuparsi della formazione del coagulo, ha numerosi effetti ed è considerata il fattore principale nella patogenesi della CID.

I macrofagi riconoscono il patogeno tramite i recettori di riconoscimento PRR ed esprimono il fattore tissutale TF sulla sua superficie avviando la cascata della coagulazione. I neutrofili attivati rilasciano NET e mediatori citotossici che danneggiano le cellule endoteliali. La cellula

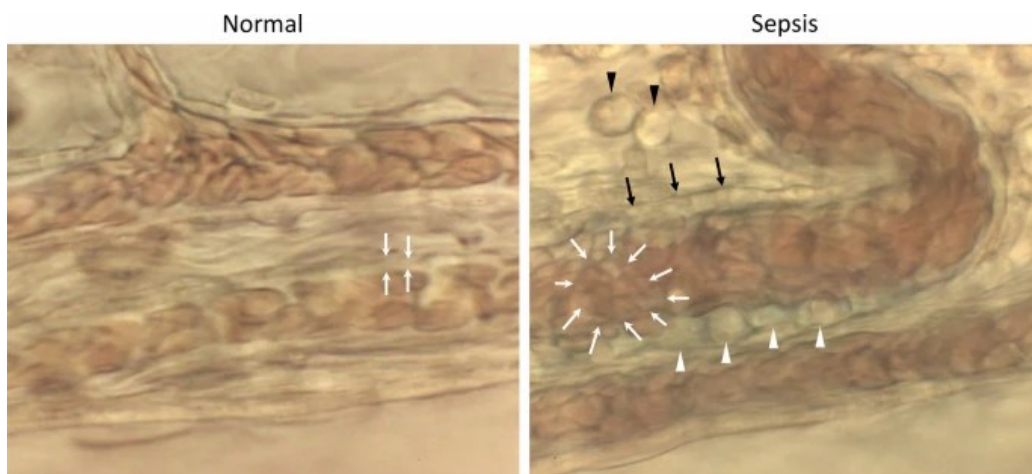


Figura 8: Vista microscopica della microcircolazione in un modello di ratto normale e con sepsi. In un modello di ratto con sepsi i leucociti aderiscono all'endotelio della venula e le piastrine si aggregano nel lume vascolare. L'endotelio si ispessisce e la superficie diventa ruvida. I leucociti trasmigrano nel tessuto.

endoteliale che normalmente funziona da barriera antitrombotica producendo e rilasciando sostanze come ossido nitrico, prostaglandine e TFPI perde, poco alla volta, queste sue proprietà. La trombina induce l'esocitosi dei corpi di Weibel-Palade, che rilasciano le cellule endoteliali del fattore di Von Willebrand, e forma i complessi di attacco alla membrana (MAC). Le cellule danneggiate rilasciano molecole come HMGB-1 che stimola la cascata della coagulazione regolando positivamente l'espressione del fattore tissutale ed espone la fosfatidilserina sulla superficie esterne delle membrane cellulari⁷³.

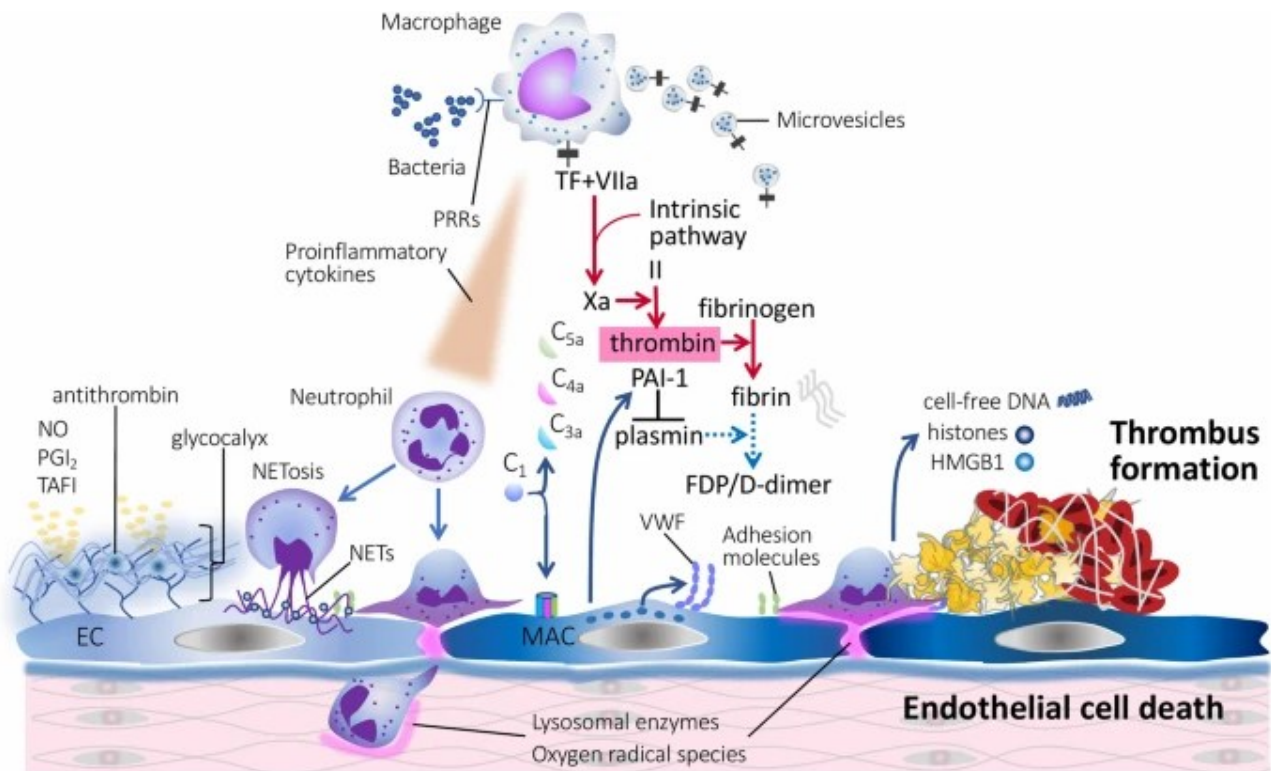


Figura 9: Patogenesi della coagulopatia associata alla sepsi

La trombina è quindi il mediatore chiave per attivare le cellule endoteliali e le piastrine. Si lega al recettore 1 attivato dalla proteasi PAR1 e attiva l'aggregazione piastrinica promuovendo una reazione di tipo pro-infiammatorio. Il TF attiva la coagulazione tramite la via estrinseca coinvolgendo il fattore VIIa attivando la trombina, che scinde il fibrinogeno in fibrina⁷⁴. Nella sepsi si è riscontrato come vi siano livelli aumentati di Angiotensina II e ridotta attività dell'enzima ACE2, e questo ha portato a comprendere meglio la ridotta attività anti-infiammatoria e antitrombotica presente in questa patologia. Le cellule endoteliali danneggiate rilasciano angiopoietina 2 che contrasta le azioni antinfiammatorie di Ang1 attraverso il suo

recettore Tie2. I livelli di angiotensina II aumentano il che porta a vasocostrizione e iperinfiammazione.

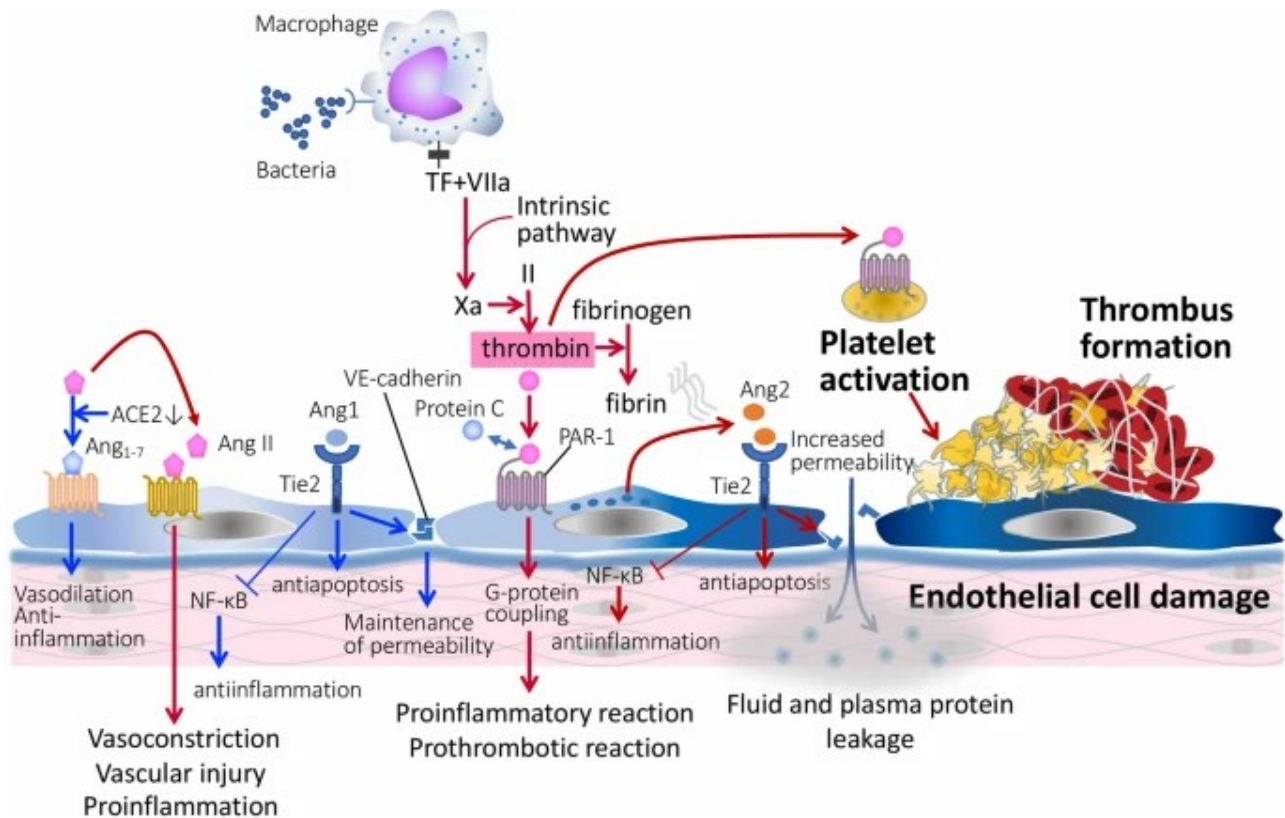


Figura 10: Patogenesi della coagulopatia associata alla sepsi

La via intrinseca della coagulazione porta al rilascio di bradichinina, un peptide altamente infiammatorio che può contribuire non solo alla CID ma anche ad altre complicazioni come ipotensione e perdite vascolari nei pazienti affetti da sepsi. In uno studio clinico sui topi è stato verificato come l'inibizione del fattore XI sia in grado di inibire la coagulopatia e l'infiammazione migliorando la condizione di Sepsis⁷⁴.

SISTEMA NEUROENDOCRINO

Il sistema neuroendocrino-immunitario può subire un attacco feroce alla propria omeostasi in seguito alla patologia della sepsi. Le due catecolamine, adrenalina e noradrenalina, vengono rilasciate in maniera elevata in seguito all'attivazione del sistema simpatico-adrenergico (SAS). L'adrenalina, in particolare, ha origine dalla midollare del surrene, mentre la noradrenalina deriva dalle fibre nervose simpatiche postgangliari⁷⁵. In qualsiasi fase della sepsi possiamo avere un rilascio massiccio di queste due catecolamine potenziato dal rilascio di citochine pro-infiammatorie. Si ha anche un rilascio elevato di ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e dell'asse ipotalamo-gonadico (HPG). Nei pazienti settici il rilascio di ormoni da parte dell'asse HPA è responsabile dei livelli elevati di cortisolo e di ACTH. Mentre le donne riscontrano livelli elevati di estrogeni durante la sepsi, gli uomini invece presentano una diminuzione di testosterone⁷⁶. Ciò è dovuto all'effetto delle citochine sulle cellule di Leydig e all'aromatizzazione degli androgeni che provocano un aumento di 17 β -estradiolo con conseguente diminuzione di testosterone.

Nei pazienti con sepsi grave sono stati riscontrati bassi livelli ematici dell'ormone steroideo DHEA e DHEA-S. Il DHEA, prodotto nelle gonadi e nella ghiandola surrenalica, ha un'azione molto importante nell'organismo in quanto è un precursore della sintesi di androgeni ed estrogeni. Bassi livelli di questo ormone, in caso di sepsi, sono correlati al rischio di insufficienza multi-organo e di morte⁷⁷.

Durante la sepsi grave abbiamo una fase iniziale acuta e, probabilmente, anche benefica con rilascio di ormoni di riserva ma successivamente, a causa del persistere dell'aggressione microbica, si ha esaurimento del sistema neuroendocrino con insufficienza surrenalica permanente. Lo scorretto funzionamento dell'asse HPA, che porta a sindrome di insufficienza surrenalica detta anche CIRCI, si manifesta tra il 10% e il 70% dei pazienti affetti da Sepsis⁷⁸.

La risposta dell'organismo alla sepsi è caratterizzata da bassi livelli sierici di T3, così come di T4 entro 24-48 ore, mentre i livelli di TSH tendono ad essere leggermente bassi rispetto alla norma ma non così significativo. Si tratta di una sindrome che viene chiamata Sindrome del malato eutiroideo (ESS), detta anche sindrome della malattia non tiroidea. Si tratta di una patologia molto comune nei pazienti settici in terapia intensiva e può contribuire alla morte del paziente⁷⁹.

Nella sepsi si verifica un aumento dei livelli di GH con una regolazione negativa dell'IGF-1 in seguito all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi. I livelli di GH possono essere correlati alla gravità della patologia, un loro aumento infatti può dare luogo a catabolismo causando gravi danni ai pazienti⁸⁰. Bisogna tuttavia ricordare che i cambiamenti endocrini e metabolici, sia nelle fasi iniziali che acute di sepsi, sono variabili nei singoli pazienti.

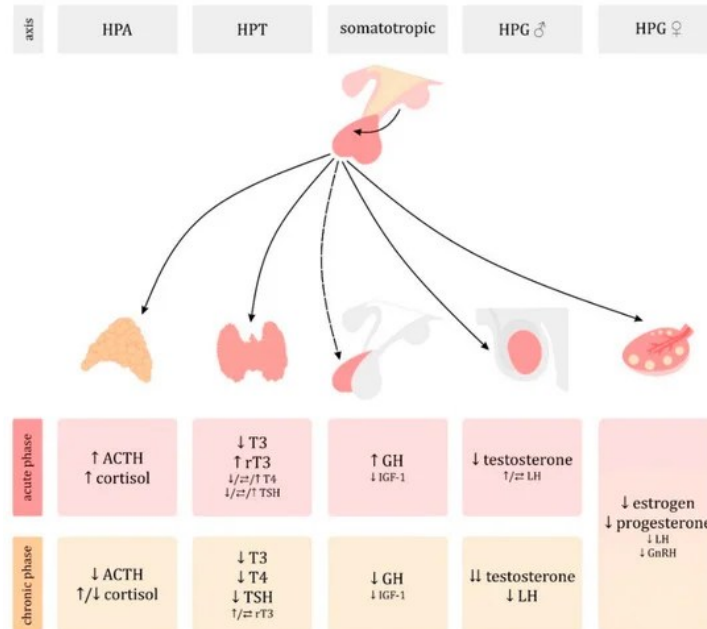


Figura 11: Cambiamenti ormonali nella sepsi in fase acuta e cronica

Oltre ad un aumento dei livelli di cortisolo risulta essere alterato anche quello dei glucocorticoidi. Il cortisolo viene metabolizzato soprattutto nel fegato (A-ring reductasi) e nei reni (11-β-idrossisteroide deidrogenasi tipo 2) e la sua emivita risulta essere elevata nei pazienti affetti da sepsi. E questo è dovuto anche alla riduzione dei livelli di globulina legante i corticosteroidi (CBG) che si verifica soprattutto durante la fase acuta oppure anche dai cambiamenti nell'espressione dei recettori glucocorticoidi (GR)⁸¹.

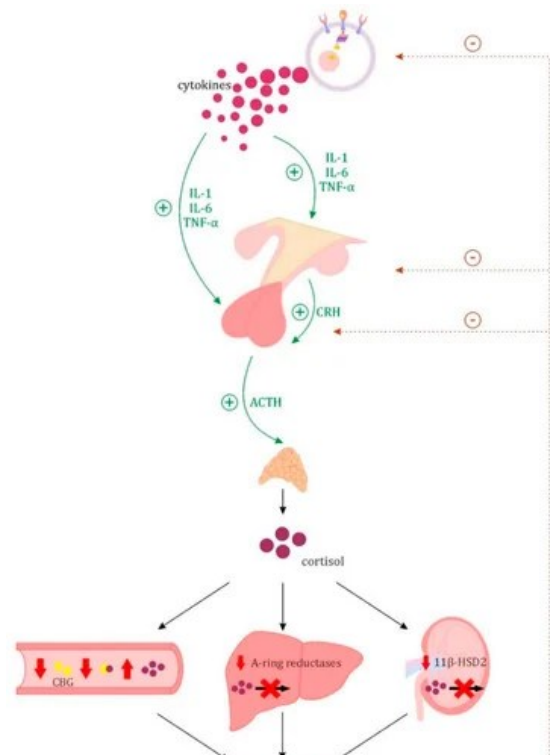


Figura 12: Cambiamenti nell'azione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nella sepsi

Oltre all'aumento di GH e alla diminuzione della concentrazione di IGF-I vengono evidenziati una diminuzione della concentrazione della proteina legante il fattore di crescita insulino simile 3 (IGFBP-3) e un aumento dei livelli di IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-4. Questa condizione può inibire la ricostruzione dei tessuti e portare alla sindrome da deperimento⁸¹.

È stato infine dimostrato che l'adrenalina e la stimolazione di ormoni β -adrenergici inibiscono l'assorbimento del glucosio insulino-dipendente nel muscolo scheletrico. Si ha un effetto iperglicemico con aumento della glicogenolisi epatica e di gluconeogenesi⁸¹.

RETICOLO ENDOPLASMATICO

Il reticolo endoplasmatico è un organello intracellulare fondamentale per la biosintesi delle proteine e dei lipidi, nella detossificazione delle sostanze dannose per la cellula e nell'immagazzinamento del calcio⁸². La sepsi può essere il fattore scatenante che può portare all'accumulo di proteine mal ripiegate che alterano l'omeostasi dell'organismo causando stress a livello del reticolo endoplasmatico. Le principali proteine sentinella all'interno del reticolo endoplasmatico sono:

- IRE1: rileva eventuali differenze di omeostasi attraverso un dominio di rilevamento luminare e innesca una risposta proteica non ripiegata (UPR) utilizzando un dominio chinasi citoplasmatico e un dominio RNAsi⁸³.
- PERK: analogo di IRE1. Si tratta di una famiglia di proteine in grado di svolgere la funzione di sensore di stress nel reticolo endoplasmatico. Inibisce la traduzione delle proteine grazie alla fosforilazione di eIF2 α ⁸³.
- ATF6: proteina transmembrana che si colloca nel Golgi dove subisce una scissione proteolitica e si occupa della regolazione di UPR⁸³.

Quando queste proteine captano segnali di stress, che possono essere indotte anche dalla sepsi, viene attuata una risposta UPR al fine di ripristinare una corretta omeostasi cellulare. Nel caso in cui non si riesca a risolvere il problema si avvierà una risposta di tipo apoptotico attivando i vari componenti di morte cellulare. UPR è utile nel momento in cui attua una risposta di protezione nei confronti della cellula ma, al tempo stesso, se troppo sollecitato è in grado di portare a disfunzione cellulare e morte. Si tratta di un sistema costituito dai tre sensori IRE1, PERK e ATF6 collocati nella membrana del reticolo endoplasmatico. Da fattori di trascrizione che sono eIF2 α per PERK, ATF6 frammentato per ATF6 e infine XBP1 per IRE1⁸⁴. Queste proteine, a loro volta, possono attivare altre proteine che si occupano di varie funzioni cellulari come l'autofagia, lo stress ossidativo e l'apoptosi.

In caso di stress prolungato le proteine di UPR spostano il segnale verso la morte cellulare attraverso varie reazioni. Può essere attivato il gene per la proteina CHOP grazie all'azione di PERK, IRE1 e ATF6. Oppure grazie all'azione di IRE1 può attivarsi TRAF2, ASK1 e JNK che a sua volta porteranno all'avvio di NF- κ B che regolerà il segnale di apoptosi. E infine si può avere l'attivazione della Caspasi-12 implicata nei meccanismi di morte cellulare⁸⁴.

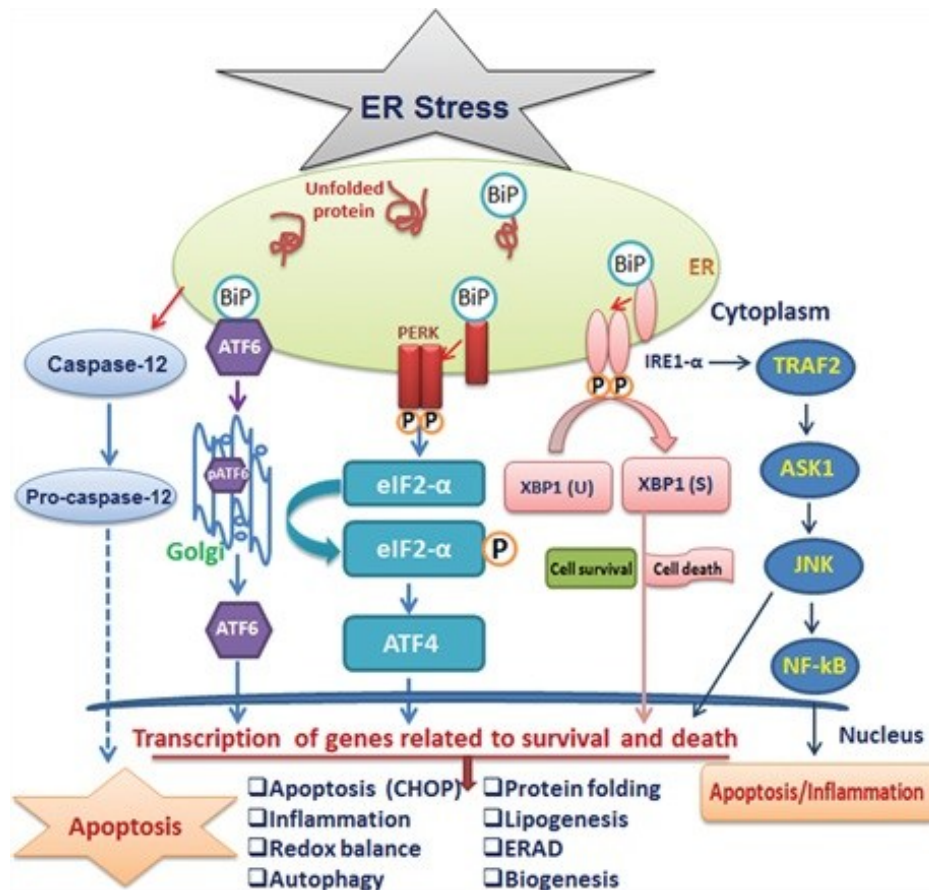


Figura 13: Segnalazione UPR nel Reticolo Endoplasmatico

Nuove ricerche hanno dimostrato come la soppressione dello stress del reticolo endoplasmatico sia un bersaglio terapeutico possibile per la sepsi. È stato dimostrato in modelli CLP di sepsi che lo stress del reticolo endoplasmatico contribuisce all'apoptosi anomala dei linfociti e per questo potrebbe essere un ottimo target nella prevenzione clinica o nella terapia⁸⁴. Uno studio recente ha dimostrato come la depressione miocardica sia uno dei principali sintomi della disfunzione d'organo associata alla sepsi e di come i componenti del reticolo endoplasmatico siano troppo espressi nei cuori dei ratti settici. In questo caso l'inibizione dello stress del reticolo endoplasmatico ha protetto le cellule del miocardio dall'apoptosi⁸⁵.

AUTOFAGIA

L'autofagia è un meccanismo che la cellula mette in atto come autoprotezione per la propria sopravvivenza. Si tratta di un processo di autocannibalismo che porta alla formazione, attraverso l'attivazione di specifici geni, dell'autofagosoma. Esistono tre tipi differenti di autofagia che sono⁸⁶:

- Macroautofagia: il contenuto citoplasmatico viene trasportato al lisosoma tramite l'utilizzo di una vescicola a doppia membrana chiamata autofagosoma che fonderà successivamente con il lisosoma a dare l'autolisosoma.
- Microautofagia: in questo caso i componenti del citosol vengono direttamente assorbiti dal lisosoma tramite invaginazione.
- autofagia mediata da chaperon (CMA) le proteine vengono trasportate grazie alla membrana lisosomiale in un complesso con proteine quali ad esempio Hsc-70 che verranno riconosciute dal recettore di membrana (LAMP-2A) con conseguente degradazione⁹¹.

Si tratta di un processo essenziale per la cellula che, in questo modo, risulta essere in grado di eliminare eventuali organelli difettosi o microrganismi intracellulari. Nonostante alcuni batteri come quelli di *Staphylococcus aureus* siano in grado di eludere l'autofagia attivando le chinasi delle cellule ospiti, questo processo di formazione dell'autofagosoma risulta un complesso fondamentale durante la sepsi. Nella fase iniziale, infatti, l'autofagia risulta essere il meccanismo protettivo contro l'agente patologico. Ma nel momento in cui si manifesta una sepsi di tipo grave l'autofagia non è abbastanza per eliminare l'infezione.

Diversi studi hanno rilevato come l'autofagia condizioni l'attività delle cellule immunitarie nella sepsi. Il deficit di autofagia dei macrofagi nella sepsi porta a un aumento dell'espressione del fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi (MIF) con potenziamento dello stato infiammatorio⁸⁷. Dall'altro lato, l'autofagia favorisce la produzione dei NET da parte dei neutrofili. Le NET in questo modo formano un'impalcatura protettiva per contenere i microbi e ridurre i danni tissutali⁸⁸. In condizioni di sepsi, i linfociti T CD4+ mostrano livelli elevati della proteina Mfn2, che si trova sulla membrana esterna dei mitocondri, inibisce l'autofagia e di conseguenza promuove l'apoptosi delle cellule T CD4+. L'autofagia, infine, può essere coinvolta

anche nella presentazione di antigeni, per cui in caso di deficit di autofagia la presentazione di antigeni può essere ridotta, inficiando l'attivazione della risposta immunitaria adattativa ⁸⁹.

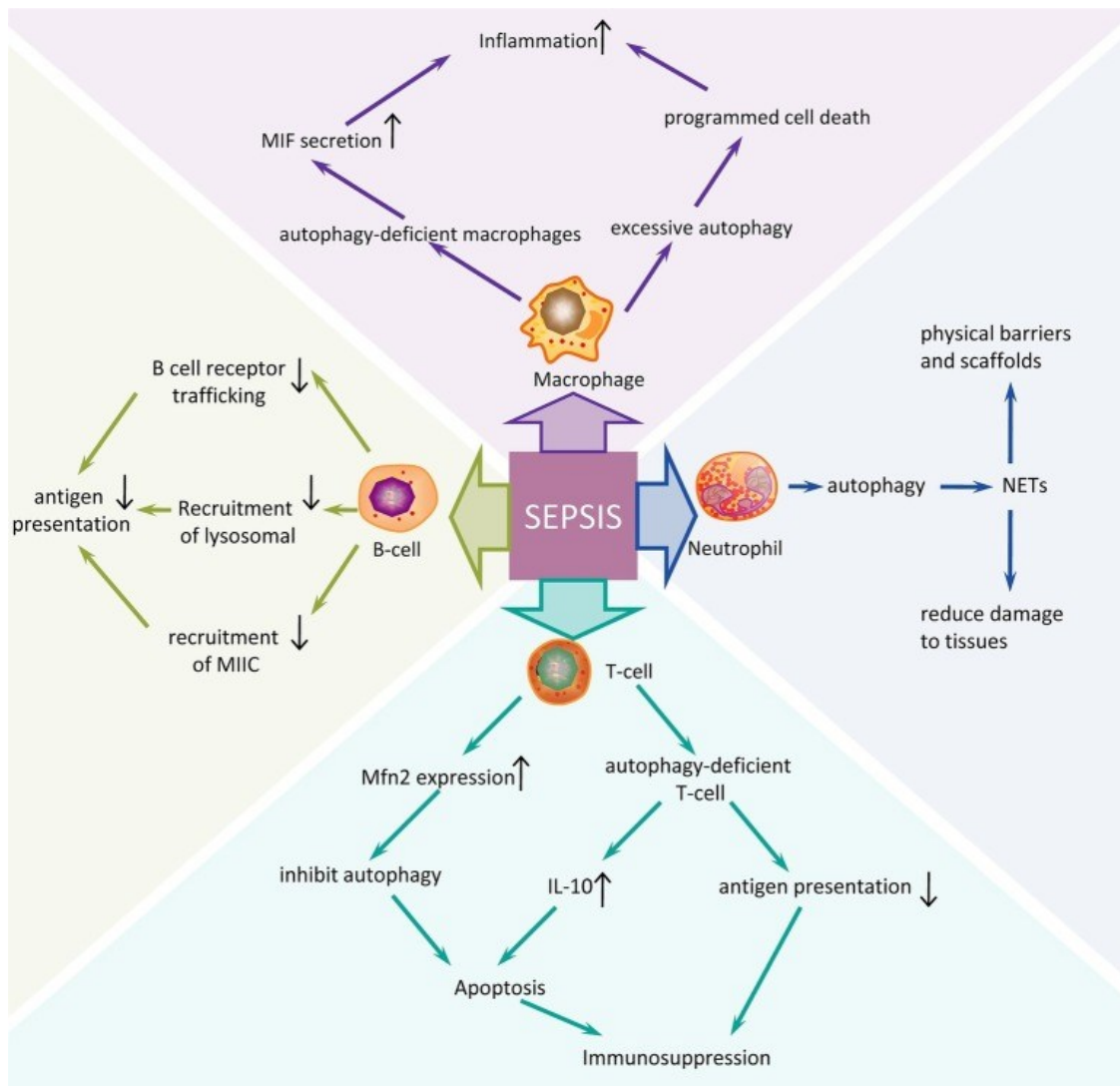


Figura 14: regolazione dell'autofagia nelle diverse cellule immunitarie durante la sepsi

Con l'insorgere della sepsi e l'aumento dello stress ossidativo si ha un aumento del numero di mitocondri danneggiati. L'autofagia può essere un processo chiave per la rimozione dei mitocondri compromessi. Allo stesso tempo, durante la sepsi l'autofagia svolge diversi compiti nei vari organi dell'individuo. A livello polmonare l'autofagia è in grado di rimuovere i mitocondri danneggiati e prevenire lo stress ossidativo. E inoltre può ridurre l'apoptosi delle cellule epiteliali polmonari che è una delle complicanze più gravi durante la patologia.

A livello cardiaco l'autofagia può migliorare la funzione contrattile miocardica rimuovendo le cellule danneggiate e prevenendo lo stress ossidativo. Infine l'autofagia sembrerebbe avere effetto protettivo sul danno renale acuto e sul danno epatico che possono insorgere durante la fase acuta di sepsi⁹⁰.

Il meccanismo di attivazione dell'autofagosoma avviene tramite delle proteine chiamate ATG che si assemblano in complessi funzionali che verranno successivamente attivati. Il processo inizia con una membrana chiamata fagoforo che probabilmente deriva dagli endosomi, dal Golgi o dallo strato lipidico del reticolo endoplasmatico⁹¹. In condizioni di sepsi mTOR viene inibito portando all'attivazione di ULK1 con formazione del fagoforo. Le proteine ATG, in particolare si ricordano ATG5 ATG12 e ATG16L1, permettono l'allungamento della membrana. La proteina LC3, associata ai microtubuli, viene scissa da ATG4 in LC3-I⁹². E successivamente grazie ATG3 e ATG7 diventerà LC3-II che verrà inserito negli autofagosomi. Il fagoforo è in grado di attuare un processo di compartimentalizzazione tramite attivazione e allungamento appropriandosi del carico e dando origine ad un autofagosoma a doppia membrana. L'autofagosoma maturo per poi fondersi con i lisosomi che si occuperanno, grazie alla produzione di proteasi acide lisosomiali, dei contenuti autofagosomiali. I singoli metaboliti che si otterranno da questo processo potranno essere utilizzati e riciclati dalla cellula⁹¹.

L'autofagia promuove in questo caso la formazione di ATP e controlla i danni cellulari rimuovendo proteine e organelli che non funzionano più correttamente.

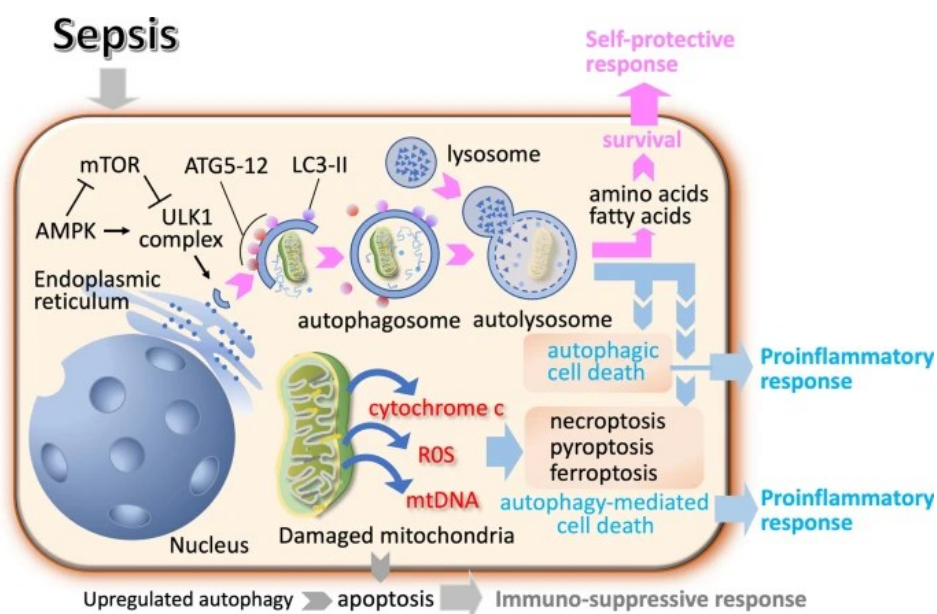


Figura 15: Autofagia nella sepsi

IL COMPLEMENTO

Il sistema del complemento, durante la sepsi, è un importante fattore che contribuisce allo stato infiammatorio. Le vie di attivazione possono essere di tre tipologie differenti: via classica, lectinica o alternativa.

Il percorso alternativo è considerato il più antico. Il tioestere di C3 viene idrolizzato e si scinde in C3b e C3a. Se C3b incontra il rischio di disturbo dell'omeostasi, di tipo infettivo o non infettivo, si lega ad esso e successivamente al fattore B. Interviene una proteina plasmatica denominata fattore D che taglia B nel fattore Bb. In questo modo si genera un complesso formato da C3b e Bb che prende il nome di C3-convertasi della via alternativa responsabile dell'attivazione della componente C3 del complemento. C3-convertasi lega molecole di C3 che si trovano in circolo nel sangue e le attiva. Il taglio porta alla formazione di C3a, solubile e con azione pro-infiammatoria, e di C3b che si legherà alla C3-convertasi. La properdina (P) stabilizza il legame e lo rende specifico per C5 che prende il nome di C5-convertasi. A sua volta la C5-convertasi può scindere C5 e dare come risultato C5a e C5b⁹³.

La via classica è attivata da complessi antigene-anticorpo che appartengono alla classe delle IgG o IgM. Quando più anticorpi legano gli antigeni sulla superficie del microbo attivano la componente C1, formata da C1q, con due molecole di C1r e due molecole di C1s. Questo legame induce la scissione, grazie a C1s, di C4 in C4a e C4b. Questa scissione si occupa anche dell'esposizione del sito di legame per C2 che viene scisso anch'esso da C1s. Questi step porteranno alla formazione della C3-convertasi e delle successive reazioni. C1q è un fattore fondamentale che si occupa di numerose funzioni. È infatti in grado di riconoscere antigeni self da non self, di legarsi a frammenti di membrane cellulari o di altre proteine come sensore di pericolo e può inoltre attivare la via classica grazie all'interazione con i recettori di riconoscimento come CRP e SAP⁹³.

La via lectinica è molto simile alla via classica ma differisce nei diversi legami dei fattori. Si comportano in modo simile al C1q ma invece di legare gli anticorpi, la lectina legante il mannosio oppure le ficoline, si legano direttamente ai PAMP che si trovano sulla superficie del microbo. Questi legami attivano le serinproteasi che esistono in tre forme differenti (MASP1, MASP2 e MASP3). Come C1s, MASP2 scinde C4 dando origine alla formazione della C3-convertasi che a sua volta darà origine alla C5-convertasi.

La scissione di C5 darà origine al percorso terminale del sistema del complemento che sarà il medesimo per tutte e tre le tipologie di vie differenti. Verranno reclutate le componenti C6, C7 e C8 formando un complesso che si inserirà all'interno della membrana plasmatica. Il richiamo di C9, ultima componente, darà origine alla formazione di un complesso che si occuperà della formazione di un complesso di attacco alla membrana che è responsabile della lisi cellulare⁹⁴.

Durante le fasi iniziali della sepsi il sistema del complemento svolge un ruolo fondamentale contro i patogeni attuando una risposta di tipo pro-infiammatorio e impedendo la diffusione incontrollata. Tuttavia, nel momento in cui la risposta infiammatoria non sembra spegnersi, ovvero nella fase tardiva della sepsi, C5a insieme alle citochine, contribuisce all'insufficienza multiorgano e al danno cellulare. Inoltre, in alcuni casi, i patogeni possono sfuggire al sistema immunitario nonostante quest'ultimo continui i suoi sforzi per eliminare i patogeni. Questo è causa di una risposta infiammatoria su larga scala che può dare come risultato la SIRS, particolarmente conosciuta in associazione alla sepsi⁹⁵.

Alcuni studi clinici suggeriscono come, durante la sepsi, vi siano notevoli cambiamenti nella componente C5a del complemento e che pertanto può essere considerato un biomarcatore critico per la patologia³³.

I frammenti che vengono rilasciati durante le diverse fasi di attivazione del complemento, C3a, C4a e C5a, conosciute anche come anafilotossine, hanno un potente effetto pro-infiammatorio aumentando la permeabilità dei vasi e il conseguente richiamo di leucociti. Di conseguenza svolgono azioni positive durante le prime fasi della patologia. I diversi studi hanno evidenziato come i topi che non presentano C3 e C5-convertasi siano particolarmente vulnerabili alle infezioni batteriche e riscontrino rischi elevati per la propria salute⁹⁶. Ma quando l'attivazione del complemento si aggrava e diventa incontrollata può causare danni ai tessuti e un alto rischio di insufficienza multiorgano e di morte⁹⁷.

APOPTOSI, PIROPTOSI E NECROPTOSI

L'apoptosi è un meccanismo di morte programmato che, a differenza della necrosi, non comporta ulteriore infiammazione e danno tissutale. Fisiologicamente ha un ruolo fondamentale nel contenimento e nella risoluzione della risposta immunitaria attraverso l'eliminazione dei linfociti attivati¹⁰⁶. Durante la sepsi si manifesta una risposta apoptotica di tipo incontrollato che può causare un'alterazione delle cellule immunitarie e compromettere la capacità dei pazienti di eliminare i patogeni. I neutrofili, ad esempio, esprimono costitutivamente proteine pro-apoptotiche della famiglia BCL-2 come BAX, BAD, BAK, BID e BIK, che accelerano la loro morte apoptotica¹⁰⁷. Nella sepsi grave sembrerebbero anche coinvolti i macrofagi in quanto, un'eccessiva apoptosi di queste cellule, porterebbe ad immunosoppressione e danni d'organo. In studi condotti sui topi è stato evidenziato come HMGB-1 sia in grado di causare l'apoptosi dei macrofagi e, in condizioni come la sepsi, contribuisce all'aggravarsi della condizione del paziente¹⁰⁸. L'apoptosi delle cellule dendritiche, durante la sepsi, è associata allo sviluppo di uno

<i>Effector molecules/pathways</i>	<i>Different immune cell subsets</i>			
	<i>Neutrophil</i>	<i>Macrophage</i>	<i>DC</i>	<i>T cell</i>
Cytokines	TNF- α , IL-1 β /IL-10	TNF- α , IL-6, IL-18	IL-12/IL-10	IL-2, IFN- γ , TNF- α
Signature receptor/apoptotic molecules	TLR2/Bax, Bad, Bak, Bid, Bik, Mcl-1, CDK9	RAGE/TIPE2, HMGB1	TLR2,4, MINOR/PD-1	TCR/Bcl-2, Bcl-xL, Bim
Primary signaling regulator	p38-MAPK, Caspase-3,9 signaling	JAK-STAT, Caspase-3 signaling	NFAT, MAPK1, CD40-CD40L, Caspase-3	NF- κ B, NFAT, Caspase-12,3

Figura 16: principali percorsi di morte apoptotica e le molecole associate durante la sepsi

stato immunosoppressivo¹⁰⁹. Infine, studi clinici recenti, hanno riscontrato che l'apoptosi dei linfociti T è un potenziale fattore della scorretta regolazione immunitaria e nella gravità della condizione settica¹¹⁰.

La necroptosi svolge un ruolo chiave nella patogenesi della sepsi. Diversi segnali, come TNF o prodotti batterici, possono attivare la chinasi RIPK1 che, invece di essere ubiquitinata e degradata, va' incontro ad auto-fosforilazione formando un complesso che comprende RIPK3.

Quest'ultima fosforila a sua volta una molecola che si chiama MLKL che oligomerizza e forma dei pori a livello della membrana plasmatica causando danno e morte cellulare. I livelli di RIPK3 nei pazienti con sepsi è particolarmente elevato e viene associato positivamente con il punteggio SOFA e con la quantità di procalcitonina¹¹¹. Livelli elevati di RIPK3 sono stati anche associati ad ARDS, danno renale acuto e mortalità entro trenta giorni. Pertanto è stato valutato come RIPK3 sia un biomarcatore utile per la prognosi di sepsi¹¹².

Uno studio recente ha dimostrato come la popolazione africana avesse maggiore probabilità di morire di sepsi probabilmente a causa di una variazione genetica dell'apolipoproteina L1, in grado di attivare gli inflammosomi e portare a danno vascolare ed endoteliale¹¹³. Durante la piroptosi, infatti, l'attivazione dell'inflammosoma porta all'attivazione della Caspasi-1, della Gasdermina D con formazione del poro e al tempo stesso dell'interleuchina-1- β pirogeno endogeno. L'aumento elevato di IL-1 β , che si verifica durante la sepsi, potrebbe aumentare la permeabilità dell'endotelio e causare shock irreversibile nei pazienti¹¹⁴. Pertanto nella fase iniziale della sepsi la piroptosi può svolgere azione positiva accelerando l'eliminazione dei patogeni, mentre con il protrarsi dell'infezione, la piroptosi eccessiva causa insufficienza multiorgano e shock settico¹¹⁵.

BIOMARCATORI

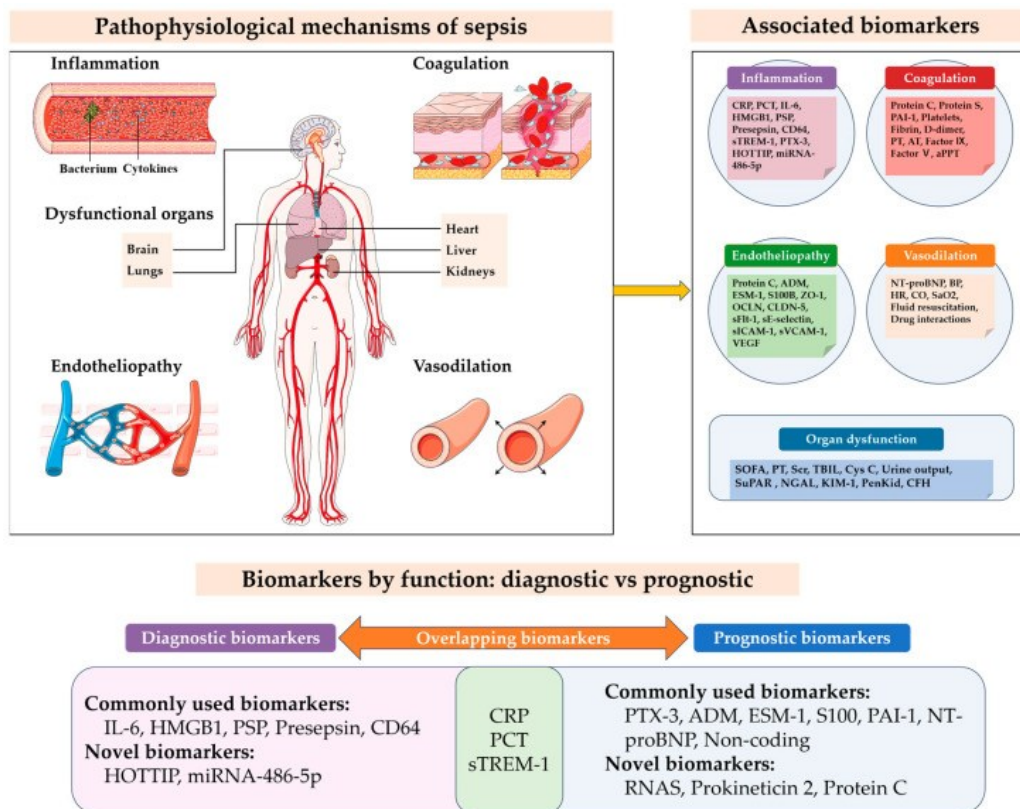


Figura 17: Biomarcatori associati alla sepsi

I biomarcatori vengono utilizzati sia a scopo diagnostico che prognostico e alcuni possono essere utilizzati per andare ad evidenziare entrambe le funzioni. In questo modo possono rappresentare un aiuto valido per il personale sanitario al fine di rilevare o monitorare al meglio il decorso della patologia. Esistono numerosi biomarcatori che possono essere utilizzati per verificare al meglio la presenza della sepsi, tuttavia quelli ritenuti più importanti e degni di nota sono i seguenti.

PCR

Sia a scopo diagnostico che prognostico la PCR funge da valido biomarcatore. Si tratta di una proteina sintetizzata nel fegato in risposta all'IL-6. I livelli di PCR aumentano già dopo 4-6 ore dall'inizio dello stato infiammatorio per poi raggiungere un picco nelle 24-48 ore successive. Con l'eliminazione dello stimolo infiammatorio i suoi livelli si abbassano molto velocemente. In uno studio clinico sono stati messi a confronto alcuni biomarcatori per tentare di comprendere quali fossero i più adatti per evidenziare le differenze tra sepsi e SIRS non settica. È stato

riscontrato che il biomarcatore che si presta meglio a questo tipo di analisi è la PCR, con un'AUC di 0.76. Infatti più il valore di AUC si avvicina ad 1 e migliore è la prestazione del biomarcatore nel distinguere tra casi positivi e negativi¹¹⁶. In uno studio clinico i pazienti settici relativi ad una sepsi batterica di tipo Gram-negativo hanno mostrato livelli di PCR superiori a 59.25 mg/L mentre coloro che comprendevano sepsi batterica Gram-positiva erano al di sotto di questo valore¹¹⁷. Inoltre i pazienti settici hanno riscontrato un valore di PCR in un range compreso tra 182.9 mg/mL e 132.9 mg/mL in confronto ai pazienti non settici, ma con un principio di stato infiammatorio, con un valore di PCR tra 93.46 mg/mL e 117.6 mg/mL¹¹⁸. Tuttavia la PCR da sola è insufficiente per la diagnosi di sepsi, in quanto questo biomarcatore può aumentare in risposta a molteplici fattori. Di conseguenza è utile affiancare la PCR ad altri biomarcatori come ad esempio la PCT.

PCT

In seguito al rilascio di citochine come IL-1, IL-6 e TNF- α vi è la stimolazione di PCT nel fegato e in altri tessuti. Questo biomarcatore può essere ancora una volta utilizzato a scopo prognostico e diagnostico. Inizialmente si trova in uno stato non attivo, nota come pre-procalcitonina, che si attiverà in seguito a scissione proteolitica in risposta alle tossine dei batteri e porterà all'attivazione della PCT nella sua forma attiva¹¹⁹. In caso di sepsi i livelli di PCT aumentano entro 2-4 ore dopo stimolo infiammatorio fino a raggiungere picco massimo intorno alle 24 ore. I livelli di PCT possono essere misurabili tramite le urine o il liquido cerebrospinale. Inoltre la PCT può essere utilizzata per andare a verificare se necessaria la terapia antibiotica. Le linee guida cliniche infatti raccomandano di sospendere gli antibiotici se il PCT si trova al di sotto di 0.5 ng/mL¹²⁰. E questo può essere d'aiuto nel momento in cui, i pazienti affetti da sepsi, si trovano sotto cura antibiotica.

Interleuchina-6 (IL-6)

IL-6 aumenta più rapidamente degli altri marcatori per cui diversi studi clinici indicano che IL-6 possa essere usata come biomarcatore precoce per distinguere la sepsi (valore di cutoff 52.60 pg/mL) dallo shock settico (valore di cutoff 348.92 pg/mL). Inoltre, alcuni studi indicano che i pazienti con livelli di IL-6 più elevati hanno un rischio di mortalità nei 28 giorni successivi più alto¹²¹. Livelli di IL-6 più elevati correlano con forme più gravi e con livelli di CD4+ e CD8+ più bassi. I livelli di IL-6, quindi, rappresentano anche un possibile indicatore prognostico¹²².

Proteina del gruppo ad alta mobilità-1 (HMGB-1)

La proteina HMGB-1 è un indicatore di prognosi sfavorevole. La concentrazione di HMGB-1 pari a 15.27 ng/mL indica una probabilità dell'83.33 % che il paziente septico necessiti cure in terapia intensiva per più di cinque giorni¹²³.

Proteina del calcolo pancreatico (PSP)

La "pancreatic stone protein" (PSP) è una proteina secreta dal pancreas i cui livelli plasmatici aumentano precocemente in caso di sepsi, permettendo una diagnosi precoce dei pazienti critici. Al momento dell'ospedalizzazione, i livelli di PSP correlano con il punteggio di valutazione dell'insufficienza d'organo (SOFA) ed sono in grado di predire la mortalità in terapia intensiva (ICU).¹²⁴

PRESEPSINA

La presepsina è un altro marcatore che, aumentando prima dei marcatori tradizionali (PCT, PCR e IL-6), è utile per una diagnosi precoce. Alti livelli di presepsina correlano con livelli più alti del punteggio SOFA e, in un modello preclinico di sepsi, i livelli di presepsina aumentano notevolmente e più precocemente rispetto a quelli di IL-6 e PCT¹²⁵.

CD64

CD64, conosciuto anche come recettore FcγR1, è espresso a livello di macrofagi e monociti. Si trova ad una concentrazione bassa nei pazienti sani ma, in seguito ad infezione e infiammazione, i suoi livelli aumentano notevolmente e correlano con la gravità. Per questo risulta essere un bersaglio promettente per le malattie infiammatorie e un ottimo biomarcatore per la diagnosi di Sepsis¹²⁶.

STREM-1

sTREM-1 può essere rilasciato dai fagociti attivati e può essere facilmente riscontrata a livello dei fluidi dell'organismo. In diversi studi è stata confermata la presenza di questo fattore in caso di infiammazione e Sepsis¹²⁷. La misurazione dei suoi livelli risulta avere una sensibilità del 79% e una specificità dell'80%¹²⁸. Può essere utilizzata sia a scopo diagnostico che prognostico.

Proteina della morte cellulare programmata-1 (PD-1/PD-L1)

L'espressione di PD-1 e PD-L1 da parte di linfociti T e monociti aumenta durante la sepsi ed è un indicatore prognostico sfavorevole perché contribuisce all'apoptosi dei linfociti, alla

disfunzione di monociti/neutrofili e a una compromessa eliminazione dei patogeni. Studi preclinici condotti con modelli animali ed studi ex vivo sull'uomo dimostrano che il blocco di PD-1/PD-L1 inverte questi difetti e migliora la sopravvivenza ¹²⁹.

Proteina Chemiotattica per Monociti-1 (MCP1)

MCP-1 è il principale fattore chemiotattico per i monociti, coordina le geni delle risposte infiammatorie ed è particolarmente elevato in pazienti affetti da sepsi¹³⁰. Diversi studi clinici dimostrano che i pazienti con livelli di MCP-1 più bassi hanno una migliore probabilità di sopravvivenza ¹³¹.

Pentrassina-3 (PTX3)

PTX3, prodotto da vari tipi di cellule in risposta a patogeni, svolge un ruolo chiave nella risposta infiammatoria acuta. I livelli di PTX3 in campioni di sangue di pazienti affetti da sepsi sono stati associati a un'evoluzione sfavorevole per cui viene utilizzato soprattutto come biomarcatore prognostico¹³¹.

Adrenomedullina (ADM)

I livelli di questo ormone peptidico aumentano durante le infezioni, l'infiammazione e la sepsi ed alcuni studi lo indicano come un biomarcatore prognostico utile per stratificare i pazienti settici. Più i livelli sono alti e maggiore è il rischio d'insufficienza d'organo e morte del soggetto. Viene prodotto dalle cellule muscolari lisce e dalle cellule endoteliali ma può essere sintetizzato anche da altri organi e tessuti come reni, polmoni, vasi sanguigni e cuore¹³².

Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1)

Essendo il principale inibitore della fibrinolisi, il PAI-1 è un biomarcatore di eventi pro-trombotici. Nello specifico un valore di PAI-1 superiore a 83 ng/mL è utilizzato per identificare i pazienti con più alto rischio di sviluppare coagulazione intravascolare disseminata e di conseguenza sindrome da disfunzione multiorgano¹³³.

APPROCCI TERAPEUTICI

SSC E “SEPSIS BUNDLES”

Nel 2004 è stata avviata la SSC, ovvero la Surviving Sepsis Campaign, al fine di rendere più omogenee le linee guida per il trattamento della sepsi e ridurre la mortalità dei pazienti affetti da tale patologia. Si tratta di un'attività collettiva che coinvolge un gran numero di esperti a livello internazionale che, attraverso i loro studi, hanno come obiettivo il miglioramento della diagnosi, della gestione clinica dei pazienti e della formazione dei professionisti sanitari¹³⁴.

Si è arrivato alla formazione dei “Sepsis bundles” una serie di procedure da attuare tempestivamente per il trattamento della sepsi e dello shock settico che hanno evidenziato una riduzione della mortalità pari al 25%¹³⁵. In particolare, la gestione immediata della patologia attraverso l'applicazione del protocollo “Bundle Hour-1” è fondamentale per ottimizzare le probabilità di successo. Il “Bundle Hour-1” è stato definito nel 2016 e comprende cinque interventi clinici:

- Misurazione dei livelli di Lattato
- Emocolture prima dell'utilizzo degli antibiotici
- Uso degli antibiotici ad ampio spettro
- Somministrazione di fluidi EV
- Applicazione di vasopressori

Questi interventi sono stati formulati al fine di garantire il trattamento tempestivo dei pazienti e ottimizzare gli interventi mirati all'eliminazione dell'agente responsabile dell'infezione. Lo studio MEDUSA del 2014 ha infatti dimostrato che il ritardo della terapia e, quindi, del controllo dell'infezione, è associato ad un aumento drastico della mortalità nei pazienti affetti da sepsi¹³⁶.

I pazienti affetti da sepsi e shock settico mostrano livelli di **lattato** elevati (>4 mmol/L o 36mg/dl) come conseguenza del metabolismo anaerobico dovuto alla ipoperfusione dei tessuti. Di conseguenza il livello di lattati sierici è un indicatore utile per valutare lo stato di ipoperfusione tissutale¹³⁷.

L'**emocoltura**, è raccomandabile soprattutto nel caso in cui il paziente risulti già in condizione critiche. Nel 30%-50% dei pazienti affetti da sepsi l'emocoltura da, infatti, risultati positivi. Pertanto si raccomandano due o più prelievi prima della somministrazione dell'antibiotico in modo da quale identificare il microrganismo responsabile, quindi procedere con la terapia

antibiotica più appropriata. Dovranno essere ottenute nel più breve tempo possibile soprattutto in presenza di segni critici come febbre, brividi, disfunzione d'organo ed ipotermia. I prelievi potranno essere eseguiti anche se il paziente si ritrova costretto all'utilizzo del catetere endovascolare. In questo caso si procede in primis all'analisi del prelievo da catetere quindi a quella di un secondo campione prelevato da un sito privo di dispositivi. Se l'emocoltura del prelievo da catetere è positiva prima di quella del campione di sangue periferico, vi è una buona probabilità che il dispositivo sia infetto e sarà raccomandata la sua rimozione¹³⁸.

Una volta riconosciuta la sepsi deve essere iniziata immediatamente la terapia a base di **antibiotici ad ampio spettro**. Più saranno le ore trascorse senza trattamento e maggiore sarà il rischio di mortalità del soggetto. La scelta dell'antibiotico sarà determinata da numerosi fattori quali, ad esempio, le caratteristiche cliniche del paziente, la presenza di patologie pregresse o concomitanti ed eventuali allergie e condizioni invalidanti¹³⁹. Se il paziente stava già svolgendo una terapia antibiotica, sarà necessario sostituire il farmaco con un altro tipo di antibiotico. La risposta terapeutica dovrà essere monitorata quotidianamente e la durata raccomandata sarà di 7-10 giorni¹³⁹.

La somministrazione di fluidi per via endovenosa ha l'obiettivo di aumentare il volume ematico quindi di correggere l'ipotensione e al tempo stesso ridurre la concentrazione di lattati. Si raccomanda la somministrazione di 20-30 mL/kg di liquidi per via endovenosa in caso di shock settico o ipoperfusione indotta da sepsi. Le attuali linee guida suggeriscono tuttavia di tenere monitorato il paziente in quanto potrebbe rispondere in maniera inaspettata alla somministrazione dei fluidi, ovvero l'ipotensione potrebbe peggiorare invece che migliorare¹⁴⁰. Inoltre, anche quando la somministrazione di liquidi porta a un iniziale miglioramento delle condizioni del paziente, è importante monitorare attentamente il bilancio idrico nei giorni successivi e, in base alla risposta clinica del paziente, aggiustare di conseguenza la terapia per evitare di eccedere nella somministrazione di fluidi. Il tipo di fluido da utilizzare è un altro determinante che richiede una scelta accurata. Sebbene la soluzione salina, cloruro di sodio 0,9% è stata a lungo il gold standard, alcuni studi hanno evidenziato una correlazione sfavorevole con lo sviluppo di acidosi metabolica, ipercloremia e la riduzione della perfusione renale¹⁴⁰. I cristalloidi come il Ringer Lattato e il Plasma-Lyte, essendo più simili al plasma sembrano invece più favorevoli. I colloidali come l'albumina hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità dei pazienti, ma i costi elevati e il numero di studi ancora insufficiente limita il

loro uso su larga scala. I colloidi semisintetici come gli amidi idrossietilici non sono invece, raccomandati in quanto possono dare insufficienza renale e aumento della mortalità.

Nel momento in cui i liquidi non risultano sufficienti al raggiungimento dei target emodinamici, le linee guida suggeriscono di iniziare l'utilizzo dei **vasopressori**¹⁴¹. Soprattutto in pazienti con lattati superiori ai 4 mmol/L, i vasopressori mirano a correggere l'ipotensione così da ottenere una pressione arteriosa media maggiore di 65 mmHg. La noradrenalina è il vasopressore di prima scelta, capace di portare a una vasocostrizione arteriosa e venosa con lieve attività cronotropa. Di conseguenza la noradrenalina è in grado di aumentare la pressione arteriosa media senza causare un aumento repentino e pericoloso della frequenza cardiaca. Si raccomanda anche l'eventuale utilizzo della vasopressina in caso di shock refrattario in quanto è stata dimostrata capace di ridurre la fibrillazione atriale e la necessità della terapia sostitutiva renale. La dopamina, invece, veniva utilizzata in passato ma, attualmente, se ne sconsiglia l'uso perché associata a rischio di tachiaritmie e aumento della mortalità.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Dal punto di vista farmacologico numerosi studi si soffermano sull'importanza dell'utilizzo di un'adeguata terapia antibiotica. Ovvero di un trattamento capace di bloccare efficacemente la proliferazione batterica nel torrente ematico. La via che si raccomanda è quella endovenosa al fine di garantire un'azione efficace anche in presenza di alterazioni della perfusione periferica. La via orale non viene considerata appropriata così come viene sconsigliata quella intramuscolare per l'assorbimento imprevedibile nei pazienti instabili. La scelta dell'antibiotico deve tenere in considerazione il sito anatomico dell'infezione. Ad esempio nelle infezioni intravascolari bisognerà prediligere un antibiotico efficace contro gli stafilococchi¹⁴². Inoltre, per ridurre la tossicità e la selezione di ceppi resistenti la monoterapia con un solo antibiotico con spettro adeguato è preferibile alla terapia con più antibiotici. Il dosaggio dovrà tenere conto della funzionalità renale ed epatica del soggetto. Così come bisognerà prestare attenzione alle caratteristiche farmacodinamiche degli antibiotici. I beta-lattamici (con cinetica tempo-dipendente) necessiteranno di un trattamento prolungato con valori superiori alla MIC, mentre gli aminoglicosidici (con cinetica concentrazione-dipendente) faranno riferimento al picco plasmatico raggiunto. In assenza di effetti collaterali la terapia non dovrà prolungarsi per più di due settimane e, in caso di miglioramenti repentini, la terapia endovenosa potrà essere sostituita con quella orale¹⁴².

VENTILAZIONE MECCANICA

Per garantire un'ossigenazione adeguata del paziente si ricorre molto spesso all'utilizzo della ventilazione meccanica soprattutto in pazienti con ARDS, polmonite severa e risposta infiammatoria generalizzata. Tuttavia l'utilizzo della ventilazione meccanica deve essere iniziato solo nel momento in cui sia assolutamente necessario, in quanto potrebbe portare ad un rischio maggiore di mortalità dovuto ad un aumento del rischio di complicanze. Tra queste si ricordano principalmente debolezza muscolare e polmonite associata al ventilatore. Per ridurre il rischio di complicanze bisognerà effettuare un'attenta analisi dell'impatto emodinamico ed eventualmente l'utilizzo di protocolli di svezzamento precoci. Prima di procedere con l'intubazione possono essere prese in considerazione altre vie come la ventilazione non invasiva (NIV) in caso di insufficienza respiratoria moderata oppure l'ossigenoterapia ad alto flusso nasale (HFNC) nel caso in cui il paziente sia ancora vigile e collaborante¹⁴³. Nei pazienti con shock settico un miglioramento del rapporto PaO_2/FiO_2 e uno svezzamento precoce della ventilazione meccanica sono stati associati al concomitante utilizzo di corticosteroidi¹⁴⁴.

CORTICOSTEROIDI

Le linee guida SSC del 2017 raccomandano l'uso di corticosteroidi nei pazienti con shock settico che non hanno esiti favorevoli in seguito all'utilizzo di vasopressori e alla terapia con liquidi a dosi moderate o elevate. Le dosi raccomandate possono variare in base alla gravità e alla diagnosi. In caso di shock settico si raccomanda, generalmente, l'utilizzo di idrocortisone EV 200-300 mg al giorno in dosi frazionate o in infusione continua per 5-7 giorni. In caso di ARDS precoce (entro 24 ore) l'utilizzo di desametasone 20mg EV al giorno per 5 giorni, poi 10 mg EV al giorno per 5 giorni fino all'estubazione. Per l'ARDS non risolta (7-20 giorni) l'utilizzo di metilprednisolone 2 mg/kg bolo EV. Infine in caso di polmonite batterica grave l'utilizzo di idrocortisone 200 mg EV una volta e poi 10 mg/ora infusione EV per 7 giorni. I corticosteroidi sono in grado di ridurre la mortalità dei soggetti, la durata della degenza ospedaliera e della ventilazione meccanica. Sebbene possano aumentare le probabilità dei pazienti di incorrere in effetti collaterali come iperglicemia a breve termine, che può essere tratta con un intervento farmacologico, oppure debolezza muscolare e infezioni secondarie, il bilancio tra effetti positivi e negativi favorisce ugualmente l'uso dei corticosteroidi per trattare queste patologie complesse¹⁴⁵. La sepsi causa una risposta immunitaria eccessiva e incontrollata che può innescare un disequilibrio tra meccanismi pro-infiammatori e anti-infiammatori dando origine ad alterazioni metaboliche, danno microvascolare e anomalie circolatorie. Vi è perdita di

funzionalità dell'endotelio vascolare con aumento della permeabilità capillare, edema e alterazioni della perfusione tissutale. L'attivazione del fattore NF- κ B può prevalere sull'attività di GR α causando un'alterata produzione di citochine pro-infiammatorie. I corticosteroidi possono giocare un ruolo chiave nella patologia. La loro azione principale è quella di andare ad inibire la trascrizione di mediatori pro-infiammatori favorendo un'attività anti-infiammatoria. Inoltre i corticosteroidi migliorano la stabilità vascolare, riducono i livelli di iNOS e favoriscono la ritenzione di sodio e acqua con espansione del volume intravascolare. Infine si è riscontrato come nel corso della patologia si possa verificare un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con insufficienza surrenalica, con alterata secrezione di ACTH e ridotta risposta periferica al cortisolo. I corticosteroidi sono in grado di modulare tale attività ripristinando le normali condizioni fisiologiche¹⁴⁶.

NUOVE TERAPIE

Negli ultimi anni numerosi studi hanno valutato nuovi approcci clinici e terapie mirate a migliorare il decorso della sepsi. Nonostante alcuni progressi, la maggior parte degli studi clinici sono stati inconcludenti. Molti sono falliti soprattutto a causa dell'eterogeneità dei pazienti arruolati e la fisiopatologia complessa della malattia. La maggior parte dei pazienti sono stati trattati come se fossero un gruppo unico nonostante la risposta immunitaria di ognuno di loro sia profondamente eterogenea.

Al fine di bloccare il progredire della patologia e il conseguente danno d'organo, le prime strategie terapeutiche erano mirate alla neutralizzazione citochine primarie dell'infiammazione. Sono stati studiati anticorpi anti-TNF e antagonisti del recettore dell'IL-1. Sebbene la neutralizzazione di TNF con Afelimomab abbia dato alcuni risultati promettenti in termini di miglioramento dei sintomi in pazienti con alti livelli di IL-6 circolanti, non sono stati identificati dei benefici clinici significativi¹⁴⁷.

Agent/Study (ref)	Rationale/Intervention	Population*	Primary outcome	Result	Comments
ANTI-CYTOKINES					
Etanercept ¹¹⁸	Escalating doses of a fusion protein of Fc and extracellular domain of TNF receptor that neutralizes the potent inflammatory cytokine TNF	141 septic shock	28 day mortality	● Harm Significant dose response for mortality (P=0.02)	No measurement of TNF-α in the enrolled patients Drug now licensed for a variety of autoimmune diseases
Afelimomab ⁸⁴	Monoclonal antibody fragments against TNF-α Stratified by IL-6 level at enrollment	2634 severe sepsis stratified by IL-6	28 day mortality	● Mild improvement in patients with raised IL-6 OR 0.74 (0.56 to 0.99)	Subsequent 2013 meta-analysis of 15 trials ¹⁸³ suggested possible modest benefit with antibody (rather than fusion protein) strategies, estimated definitive trial would require 10000 patients
Anakinra ¹⁸⁶	Recombinant IL-1ra, a monocyte/macrophage protein that specifically inhibits the potent inflammatory cytokine IL-1	696 severe sepsis	28 day mortality	● No improvement 36.4% placebo v 33.1% anakinra (P=0.36)	Initiated after a phase III study of 893 less sick patients showed a trend towards improved mortality ¹⁸⁵

Figura 18: Nuove terapie¹⁴⁷

RUOLO DEL FARMACISTA

Il coinvolgimento del farmacista può essere fondamentale, soprattutto in paesi come Canada, Regno Unito e Stati Uniti dove i farmacisti ospedalieri e clinici partecipano attivamente nella definizione della terapia, dei dosaggi e del suo monitoraggio. In Italia i farmacisti non sono prescrittori e non possono avere autonomia clinica se non come supporto alla farmacovigilanza, gestione dei registri AIFA ed eventuale consulenza al team, ma la decisione finale resterà comunque del medico. Il farmacista in Italia assumerà un ruolo di consulente strategico del farmaco attraverso un supporto alle linee guida cliniche e anche un'ottimizzazione della logistica garantendo ad esempio che antibiotici ad ampio spettro siano immediatamente disponibili per i pazienti¹⁴⁸.

La Farmacia dei Servizi può avere ruolo attivo nel percorso di cura della patologia a livello di comunicazione, educazione e monitoraggio territoriale. In caso di sepsi, il cui riconoscimento precoce dei sintomi è fondamentale, il farmacista può rendere la popolazione più consapevole informando i cittadini su eventuali sintomi sospetti e quando sia assolutamente necessario consultare il medico¹⁴⁹. Inoltre può attuare un pronto intervento nel monitoraggio della pressione sanguigna e misurazione di alcuni parametri clinici come la PCR¹⁵⁰. Consiste nel prelievo capillare con pungidito al fine di rilevare stati infiammatori in 10-15 minuti. In genere i valori sono considerati normali se sono al di sotto dei 5 mg/L, possono indicare uno stato infiammatorio lieve o iniziale tra 5-40 mg/L e un'infezione significativa con valori superiori ai 50 mg/L. Sarà necessario la consultazione medica per ottenere un esito concreto della patologia.

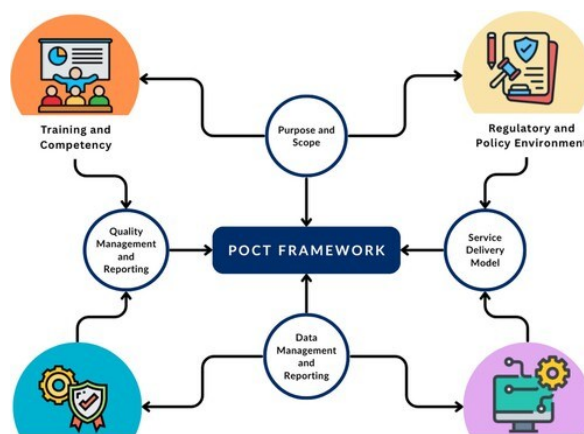


Figura 19: Ruolo del Farmaista¹⁴⁹

CONCLUSIONI

La sepsi rappresenta una sfida complicata e ancora oggi irrisolta con problematiche cliniche, sociali ed economiche. Si tratta di una patologia complessa con una mortalità e morbilità elevata. Come emerso nel corso di questa tesi i meccanismi patogenetici della sepsi sono dinamici e multifattoriali. Per poter avanzare nella comprensione di questa patologia occorre decifrare come i circuiti infiammatori, immunologici e metabolici interagiscono tra loro e portino al quadro sindromico complesso della sepsi.

Per la gestione clinica, la tempestività d'azione ha un ruolo fondamentale sull'esito finale. Per questo sono necessari una diagnosi precoce e un monitoraggio attento e continuo. A tal fine è cruciale identificare biomarcatori affidabili per una diagnosi sempre più precoce e accurata e per monitorare l'evoluzione della sepsi e la risposta alle terapie.

La sepsi deve essere gestita attraverso un approccio clinico, farmacologico ma soprattutto attraverso un'adeguata formazione del personale sanitario, che ha un ruolo fondamentale nel riconoscere immediatamente i sintomi della patologia e nell'adozione delle linee guida definite dai protocolli di gestione della sepsi. L'informazione e la consapevolezza di ogni singolo individuo sono cruciali nella tempestività dell'intervento.

La gestione delle sepsi è tuttora una sfida ardua per l'intera comunità scientifica. L'avanzamento nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici è cruciale per la definizione di biomarcatori diagnostici e prognostici così come di potenziali target terapeutici. Il successo nella gestione clinica di questa patologia è infatti strettamente legato alla prontezza nella sua identificazione e alla messa in atto di interventi terapeutici efficaci per ridurre il danno d'organo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernandez Botero, S. & Florian Perez, M. C. The history of sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. In *Sepsis - An ongoing and significant challenge* (InTech, 2012)
2. Levy, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* **31**, 1250–1256 (2003)
3. Hotchkiss, R. S., Monneret, G. & Payen, D. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2**, 16045 (2016)
4. Lakbar, I. et al. Interactions between gender and sepsis—Implications for the future. *Microorganisms* **11**, 746 (2023)
5. Kempker, J. A. & Martin, G. S. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin. Chest Med.* **37**, 165–179 (2016)
6. Schlapbach, L. J., Kisson, N. & Alhawsawi, A. World Sepsis Day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Lung Cell. Mol. Physiol.* **319**, L403–L584 (2020)
7. Global Sepsis Alliance, Prof. Dr. Niranjana 'Tex' Kisson, <https://globalsepsisalliance.org/2030-global-agenda-for-sepsis> (Consultato il 15 Settembre 2024).
8. Srzić, I. et al. SEPSIS DEFINITION: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clin. Croat.* **61**, 67–72 (2022).
9. Sepsis, Team of Cleveland Clinic, <https://my.clevelandclinic.org/about/website/editorial-policy> (Consultato il 12 Ottobre 2024)
10. Mahapatra S, Heffner AC. Septic Shock. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>
11. Kim, W.-Y. & Hong, S.-B. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: recent update. *Tuberc. Respir. Dis.* **79**, 53–57 (2016)
12. Xu, H. et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup. *Front. Immunol.* **14**, 1277161 (2023)
13. Fulton II MR, Zubair M, Taghavi S. Valutazione di laboratorio della sepsi. [Aggiornato il 27 agosto 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; gennaio 2024. Disponibile da: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594258/>
14. Barbara, P. et al. The quick sequential organ failure assessment (qSOFA) identifies septic patients in the out-of-hospital setting. *Am. J. Emerg. Med.* **36**, 1022–1026 (2018)
15. Evans, T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin. Med. (Lond.)* **18**, 146–149 (2018)

16. Rello, J. et al. Sepsis: A review of advances in management. *Adv. Ther.* **34**, 2393–2411 (2017)
17. Faix, J. D. Biomarcatori della sepsi. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **50**, 23–36 (2013)
18. ARCS. Linee di indirizzo per riconoscimento precoce sepsi. <https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2019/02/09/Linee%20di%20indirizzo%20per%20riconoscimento%20precoce%20sepsi.pdf>
19. Cleveland Clinic <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23255-septic-shock> (Consultato il 16 Novembre 2024)
20. Hotchkiss, R. S. et al. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2**, 16045 (2016)
21. Mahapatra S, Heffner AC. Shock settico. [Aggiornato il 12 giugno 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; gennaio 2024.
22. Font, M. D. et al. Sepsis and septic shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med. Clin. North Am.* **104**, 573–585 (2020)
23. Bullock B, Benham MD. sepsi batterica. [Aggiornato il 21 maggio 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; gennaio 2024
24. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/multiple-organ-dysfunction-syndrome> (Consultato il 18 Novembre 2024)
25. https://www.msmanuals.com/it/casa/i-fatti-in-breve-infezioni/batteriemia-sepsi-e-shock-settico/sepsi-e-shock-settico#Che-cosa-sono-la-sepsi-e-lo-shock-settico?_v37573930_it (consultato il 18 Novembre 2024)
26. sepsi: nostra casistica. Pietro Bellissima*, Rosalba Amato** *U.O. di Malattie Infettive, ** Servizio di Microbiologia Azienda Ospedaliera Gravina di Caltagirone, Catania (https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_7_4_1999_5.pdf)
27. Martin, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1546–1554 (2003)
28. Opal, S. M. et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin. Infect. Dis.* **37**, 50–58 (2003)
29. Ramachandran, G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence* **5**, 213–218 (2014)
30. Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S. & Moss, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1546–1554 (2003)

31. Jarczak, D., Kluge, S. & Nierhaus, A. Sepsis – Pathophysiology and therapeutic concepts. *Front. Med.* **8**, 628302 (2021)
32. InformedHealth.org [Internet]. Colonia, Germania: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. In breve: Il sistema immunitario innato e adattativo. [Aggiornato il 14 agosto 2023]
33. Huang, M., Cai, S. & Su, J. La patogenesi della sepsi e potenziali bersagli terapeutici. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 5376 (2019).
34. Raymond, S. L. et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim. Biophys. Acta* **1863**, 2564–2573 (2017)
35. Gibot, S., Massin, F., Cravoisy, A. et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med.* **33**, 1347–1353 (2007)
36. Vogl, T., Tenbrock, K., Ludwig, S. et al. Mrp8 e Mrp14 sono attivatori endogeni del recettore Toll-like 4, che promuovono uno shock letale indotto da endotossina. *Nat. Med.* **13**, 1042–1049 (2007)
37. Hashiguchi, N., Ogura, H., Tanaka, H., Koh, T., Nakamori, Y., Noborio, M. & Sugimoto, H. Enhanced expression of heat shock proteins in activated polymorphonuclear leukocytes in patients with sepsi. *J. Trauma Acute Care Surg.* **51**, 1104–1109 (2001)
38. Wheeler, D. S., Fisher, L. E., Catravas, J. D., Jacobs, B. R., Carcillo, J. A. & Wong, H. R. Extracellular HSP70 levels in children with septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* **6**, 308–311 (2005)
39. Kung, C. T., Hsiao, S. Y., Tsai, T. C. et al. Livelli di DNA nucleare e mitocondriale plasmatico come predittori dell'esito nei pazienti con sepsi grave al pronto soccorso. *J. Transl. Med.* **10**, 130 (2012)
40. Sellge, G. & Kufer, T. A. PRR-signaling pathways: Learning from microbial tactics. *Semin. Immunol.* **27**, 75–84 (2015)
41. Kawasaki, T. & Kawai, T. Toll-Like Receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* **5**, 461 (2014)
42. Botos, I., Segal, D. M. & Davies, D. R. The structural biology of Toll-like receptors. *Structure* **19**, 447–459 (2011)
43. Stierschneider, A. & Wiesner, C. Shedding light on the molecular and regulatory mechanisms of TLR4 signaling in endothelial cells under physiological and inflamed conditions. *Front. Immunol.* **14**, 1264889 (2023)

44. Kumar, V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int. Immunopharmacol.* **89**, 107087 (2020)
45. Rosenstiel, P., Till, A. & Schreiber, S. NOD-like receptors and human diseases. *Microbes Infect.* **9**, 648–657 (2007)
46. Kelley, N. et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 3328 (2019)
47. Vigneron, C. et al. The double sides of NLRP3 inflammasome activation in sepsis. *Clin. Sci.* **137**, 333–351 (2023)
48. Cufre, M., Pastorini, M., Martín, I. et al. Le varianti di DECTIN-1 rs16910526 umana sono collegate alla produzione differenziale di specie reattive dell'ossigeno e alla suscettibilità alla tubercolosi. *J. Biomed. Sci.* **31**, 77 (2024)
49. Kumar, S. et al. L'interazione tra stress ossidativo e rimozione dei ROS: antiossidanti come potenziale terapeutico nella sepsi. *Vaccines* **10**, 1575 (2022)
50. Jakubczyk, K. et al. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage. *Pol. Merk. Lek.* **48**, 124–127 (2020)
51. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016)
52. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 762–774 (2016)
53. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. *JAMA* **315**, 775–787 (2016)
54. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017)
55. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M. & Rhodes, A. Sepsis and septic shock. *Lancet* **392**, 75–87 (2018)
56. Hotchkiss, R. S. & Karl, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* **348**, 138–150 (2003)
57. Angus, D. C. & van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* **369**, 840–851 (2013)

58. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* **41**, 580–637 (2013)
59. Vincent, J.-L., Opal, S. M., Marshall, J. C. & Tracey, K. J. Sepsis definitions: Time for change. *Lancet* **381**, 774–775 (2013)
60. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M. & Rhodes, A. Fluid therapy in sepsis: Time for a rational approach. *Intensive Care Med.* **44**, 126–137 (2018)
61. Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. & Catravas, J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* **151**, 1229–1238 (2017)
62. Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C. et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1836–1848 (2014)
63. Casanova Amaloha, Wevers, A., Navarro-Ledesma, S., Pruijboom, L. Mitochondria: It is all about energy. *Front. Physiol.* **14** (2023)
64. Rocha, M., Herance, R., Rovira, S., Hernandez-Mijares, A., Victor, M. V. Mitochondrial Dysfunction and Antioxidant Therapy in Sepsis. *Infect. Disord. Drug Targets* **12**, 161–178 (2012)
65. Brealey, D., Brand, M., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J., Smolenski, R., Singer, M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* **360**, 219–223 (2002)
66. Bloise, F. F. et al. Sepsis Impairs Thyroid Hormone Signaling and Mitochondrial Function in the Mouse Diaphragm. *Thyroid* **30**, 1079–1090 (2020)
67. Singer, M. Il ruolo della disfunzione mitocondriale nell'insufficienza multiorgano indotta da sepsi. *Virulence* **5**, 66–72 (2013)
68. Wu, Y., Yao, Y. M., Lu, Z. Q. Meccanismi di controllo della qualità mitocondriale come potenziali bersagli terapeutici nell'insufficienza multiorgano indotta da sepsi. *J. Mol. Med.* **97**, 451–462 (2019)
69. Poll, T., Levi, M. Coagulation in Patients with Severe Sepsis. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**,
70. Ratnoff, O. D., Nebehay, W. G. Difetti coagulativi multipli in un paziente con sindrome di Waterhouse-Friderichsen. *Ann. Intern. Med.* **56**, 627–632 (1962)
71. Giarrattano, A. Coagulopatia indotta da sepsi e coagulazione intravascolare disseminata. *AboutOpen* **9**, 58–60 (2022)

72. Ahamed, J., Niessen, F., Kurokawa, T., Lee, Y. K., Bhattacharjee, G., Morrissey, J. H., Ruf, W. Regolazione delle risposte procoagulanti dei macrofagi da parte del dominio citoplasmatico del fattore tissutale nell'endotossiemia. *Blood* **109**, 5251–5259 (2007)
73. Iba, T., Connors, J. M., Nagaoka, I. et al. Recenti progressi nella ricerca e nella gestione della DIC associata alla sepsi. *Int. J. Hematol.* **113**, 24–33 (2021)
74. Lupu, F., Keshari, R. S., Lambris, J. D., Coggeshall, K. M. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb. Res.* **133**, S28–S31 (2014)
75. Kobbe, P. et al. Neuroendocrine Modulation of the Immune Response after Trauma and Sepsis: Does It Influence Outcome? *J. Clin. Med.* **9**, 2287 (2020)
76. Bösch, F., Angele, M. K., Chaudry, I. H. Differenze di genere nel trauma, nello shock e nella sepsi. *Mil. Med. Res.* **5**, 35 (2018)
77. Marx, C., Petros, S., Bornstein, S. R., Weise, M., Wendt, M., Menschikowski, M., Engelmann, L., Höffken, G. Ormoni adrenocorticali nei sopravvissuti e nei non sopravvissuti alla sepsi grave: diverso decorso temporale del deidroepiandrosterone, del deidroepiandrosterone-solfato e del cortisolo. *Crit. Care Med.* **31**, 1382–1388 (2003)
78. Gheorghiuță, V. et al. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs* **5**, 17–25 (2015)
79. Zeng, Y. et al. Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences **56**, 526–532 (2024)
80. Widmer, A., Schuetz, P. Endocrine dysfunction during sepsis—are changes in hormone levels a physiological adaptation or a therapeutic target? *J. Lab. Precis. Med.* **3**, 61 (2018)
81. Wasyluk, W., Wasyluk, M., Zwolak, A. sepsi come malattia panendocrina: disturbi endocrini nei pazienti settici. *J. Clin. Med.* **10**, 2075 (2021)
82. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. The Endoplasmic Reticulum. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9889/>
83. Schwarz, D. S., Blower, M. D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* **73**, 79–94 (2016)
84. Chen, Y., Brandizzi, F. IRE1: ER stress sensor and cell fate executor. *Trends Cell Biol.* **23**, 547–555 (2013)
85. Zhang, B., Liu, Y., Zhang, J. S., Zhang, X. H., Chen, W. J., Yin, X. H., Qi, Y. F. La cortistatina protegge il miocardio dall'apoptosi indotta dallo stress del reticolo endoplasmatico durante la sepsi. *Mol. Cell. Endocrinol.* **406**, 40–48 (2015)

86. Feng, Y., Liu, B., Zheng, X., Chen, L., Chen, W., Fang, Z. The protective role of autophagy in sepsis. *Microb. Pathog.* (2019)
87. Lee, J. P., Foote, A., Fan, H., Peral de Castro, C., Lang, T., Jones, S. A., et al. Loss of autophagy enhances MIF/macrophage migration inhibitory factor release by macrophages. *Autophagy* **12**, 907–916 (2016)
88. Park, S. Y., Shrestha, S., Youn, Y. J., Kim, J. K., Kim, S. Y., Kim, H. J., et al. Autophagy primes neutrophils for neutrophil extracellular trap formation during sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **196**, 577–589 (2017)
89. Neumann, Y., Bruns, S. A., Rohde, M., Prajsnar, T. K., Foster, S. J., Schmitz, I., et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* eludes selective autophagy by activating a host cell kinase. *Autophagy* **12**, 2069–2084 (2016)
90. Yin, X., et al. The Role of Autophagy in Sepsis: Protection and Injury to Organs. *Front. Physiol.* **10**, 1071 (2019)
91. Glick, D., Barth, S., Macleod, K. F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J. Pathol.* **221**, 3–12 (2010)
92. Iba, T., Helms, J., Maier, C. L., et al. Autofagia e morte cellulare autofagica nella sepsi: amica o nemica? *J. Intensive Care* **12**, 41 (2024)
93. Markiewski, M. M., Lambris, J. D., et al. Complexity of complement activation in sepsis. *J. Cell. Mol. Med.* **12**, 2245–2254 (2008)
94. Dudkina, N., Spicer, B., Reboul, C. et al. Structure of the poly-C9 component of the complement membrane attack complex. *Nat Commun* **7**, 10588 (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms10588>
95. Cohen, J. L'immunopatogenesi della sepsi. *Nature* **420**, 885–891 (2002)
96. Silasi-Mansat, R., Zhu, H., Popescu, N. I., Peer, G., Sfyroera, G., Magotti, P., et al. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Blood* **116**, 1002–1010 (2010)
97. Cohen, J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* **420**, 885–891 (2002)
98. Tamayo, E., et al. Evoluzione dell'apoptosi dei neutrofili nei sopravvissuti allo shock settico e nei non sopravvissuti. *J. Crit. Care* **27**, 415.e1–415.e11 (2012)
99. Kovach, M. A., Standiford, T. J. La funzione dei neutrofili nella sepsi. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **25**, 321–327 (2012)

100. Stephan, F., et al. La compromissione delle funzioni dei neutrofili polimorfonucleati precede le infezioni nosocomiali nei pazienti gravemente malati. *Crit. Care Med.* **30**, 315–322 (2002)
101. Boomer, J. S., To, K., Chang, K. C., et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* **306**, 2594–2605 (2011)
102. Hotchkiss, R. S., Tinsley, K. W., Swanson, P. E., et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol.* **168**, 2493–2500 (2002)
103. Cook, C. H., Trgovcich, J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. *Antiviral Res.* **90**, 151–159 (2011)
104. Holub, M., Beran, O., Pazdernik, V., et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin. Microbiol. Infect.* **9**, 202–211 (2003)
105. Hotchkiss, R., Monneret, G., Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **13**, 862–874 (2013)
106. Hattori, Y., Takano, K., Teramae, H., Yamamoto, S., Yokoo, H., Matsuda, N. Insights into sepsis therapeutic design based on the apoptotic death pathway. *J. Pharmacol. Sci.* **114**(4), 354–365 (2010)
107. Moulding, D. A., Akgul, C., Derouet, M., White, M. R., Edwards, W. BCL-2 family expression in human neutrophils during delayed and accelerated apoptosis. *J. Leukoc. Biol.* **70**(5), 783–792 (2001)
108. Zhu, X. M., Yao, Y. M., Liang, H. P., Liu, F., Dong, N., Yu, Y., Sheng, Z. Y. Effect of high mobility group box-1 protein on apoptosis of peritoneal macrophages. *Arch. Biochem. Biophys.* **492**(1–2), 54–61 (2009)
109. Luan, Y., et al. Insights into the apoptotic death of immune cells in sepsis. *J. Interferon Cytokine Res.* **35**, 17–22 (2015)
110. Lang, J. D., Matute-Bello, G. Lymphocytes, apoptosis and sepsis: making the jump from mice to humans. *Crit. Care* **13**(1), 109 (2009)
111. Wang, B., Li, J., Gao, H. M., Xing, Y. H., Lin, Z., Li, H. J., Wang, Y. Q. Necroptosis regulated proteins expression is an early prognostic biomarker in patients with sepsis: a prospective observational study. *Oncotarget* **8**(48), 84066–84073 (2017)
112. Sureshbabu, A., Patino, E., Ma, K. C., Laursen, K., Finkelsztejn, E. J., Akchurin, O., et al. RIPK3 promotes sepsis-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *JCI Insight* **3**, e98411 (2018).

113. Wu, J., Ma, Z., Raman, A., Beckerman, P., Dhillon, P., Mukhi, D., et al. APOL1 risk variants in individuals of African genetic ancestry drive endothelial cell defects that exacerbate sepsis. *Immunity* **54**(11), 2632.e6–2649.e6 (2021)
114. Hottz, E. D., Lopes, J. F., Freitas, C., Valls-de-Souza, R., Oliveira, M. F., Bozza, M. T., et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood* **122**(20), 3405–3414 (2013)
115. Qu, M., et al. Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis in Sepsis and Treatment. *Shock (Augusta, Ga.)* **57**(6), 161–171 (2022)
116. The Captain Study Group; Parlato, M., Philippart, F., Rouquette, A., Moucadel, V., Puchois, V., et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: The CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* **44**, 1061–1070 (2018)
117. Li, S., Rong, H., Guo, Q., Chen, Y., Zhang, G., Yang, J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J. Res. Med. Sci.* **21**, 39 (2016)
118. Quirant-Sánchez, B., Plans-Galván, O., Lucas, E., Argudo, E., Martínez-Cáceres, E. M., Arméstar, F. HLA-DR expression on monocytes and Sepsis Index are useful in predicting sepsis. *Biomedicines* **11**, 1836 (2023)
119. Lin, C.-T., Lu, J.-J., Chen, Y.-C., Kok, V. C., Horng, J.-T. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department. *PeerJ* **5**, e4094 (2017)
120. Oliveira, C. F., Botoni, F. A., Oliveira, C. R. A., Silva, C. B., Pereira, H. A., Serufo, J. C., Nobre, V. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit. Care Med.* **41**, 2336–2343 (2013)
121. Song, J., Park, D. W., Moon, S., et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect. Dis.* **19**, 968 (2019)
122. Li, Q., Yan, W., Liu, S., Li, H. Study on the correlation and clinical significance of T lymphocyte subsets, IL-6 and PCT in the severity of patients with sepsis. *Pak. J. Med. Sci.* **39**, 227 (2022)
123. Brück, E., Svensson-Raskh, A., Larsson, J. W., Caravaca, A. S., Gallina, A. L., Eberhardson, M., Sackey, P. V., Olofsson, P. S. Plasma HMGB1 levels and physical performance in ICU survivors. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **65**, 921–927 (2021)

124. Honore, P. M., et al. PSP is a promising biomarker of sepsis; however, potential elimination by RRT must be considered. *Crit. Care (London, England)* **26**, 342 (2022).
125. Chenevier-Gobeaux, C., Trabattoni, E., Roelens, M., Borderie, D., Claessens, Y. E. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin. Chim. Acta* **427**, 34–36 (2014)
126. Wei, Z. M., Wang, Z., Wan, X. J., Li, X. J., Li, Y. X., Bai, Y., Yang, X., Yang, Y., Jiao, S. C., Liu, Z. F. FcRgamma deficiency improves survival in experimental sepsis by down-regulating TLR4 signaling pathway. *Immunol. Res.* (2018)
127. Wu, Y., et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care (London, England)* **16**, R229 (2012)
128. Wu, Y., Wang, F., Fan, X., Bao, R., Bo, L., Li, J., Deng, X. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **16**, R229 (2012)
129. Zhang, T., et al. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. *Front. Immunol.* **14**, 1029438 (2023)
130. Chen, Z., et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a potential marker for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* **10**, 1217784 (2023)
131. Hu, T., Liao, X., Feng, T., Wu, Q., Zhang, J., Cao, X., Li, H. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: a prospective cohort study. *Tohoku J. Exp. Med.* **241**, 139–147 (2017)
132. Kim, M.-H., Choi, J.-H. Un aggiornamento sui biomarcatori della sepsi. *Infect. Chemother.* **52**, 1 (2020)
133. Hoshino, K., Kitamura, T., Nakamura, Y., Irie, Y., Matsumoto, N., Kawano, Y., Ishikura, H. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. *J. Intensive Care* **5**, 42 (2017)
134. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* **34**, 17–60 (2008)
135. Levy, M. M., Evans, L. E., Rhodes, A., et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit. Care Med.* **43**, 3–12 (2015)

136. Bloos, F., Thomas-Ruddel, D., Ruddel, H., Engel, C., Schwarzkopf, D., Marshall, J. C., et al. Impatto dell'aderenza alle linee guida per la gestione delle infezioni sull'esito nei pazienti con sepsi grave: uno studio multicentrico osservazionale prospettico. *Crit. Care* **18**, R42 (2014)
137. Weil, M. H., Afifi, A. A. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* **41**, 989–1001 (1970)
138. Blot, F., et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* **354**, 1071–1077 (1999)
139. Iskander, K. N., et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* **93**, 1247–1288 (2013)
140. Brown, R. M., Semler, M. W. Fluid management in sepsis. *J. Intensive Care Med.* **34**, 364–373 (2019)
141. Shi, R., et al. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann. Transl. Med.* **8**, 794 (2020)
142. Cunha, B. A. Antibiotic treatment of sepsis. *Med. Clin. North Am.* **79**, 551–558 (1995)
143. Zampieri, F. G., Mazza, B. Mechanical ventilation in sepsis: a reappraisal. *Shock (Augusta, Ga.)* **47**(Suppl 1), 41–46 (2017)
144. Mahmoud, J., et al. Corticosteroids in sepsis. *J. Intensive Med.* **5**, 304–312 (2025)
145. Chaudhuri, D., et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit. Care Med.* **52**, e219–e233 (2024)
146. Lazar, A. Recent data about the use of corticosteroids in sepsis—review of recent literature. *Biomedicines* **12**, 984 (2024)
147. Gotts, J. E., Matthay, M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* **353**, i1585 (2016)
148. Polidori, P., et al. Role of the hospital pharmacist in an Italian antimicrobial stewardship programme. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **29**, 95–100 (2022)
149. Alshorman, K., Hussain, R. Community pharmacy-led point-of-care testing (POCT): expanding roles and strengthening health systems in low- and middle-income countries (LMICs). *J. Pharm. Policy Pract.* **18**, 2578803 (2025)

150. Klepser, M., Koski, R. R. Molecular point-of-care testing in the community pharmacy setting: current status and future prospects. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 1–14 (2022)

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutte le persone che mi sono rimaste accanto in questo percorso.

La mia relatrice, la professoressa Chiara Porta, per la sua pazienza e aiuto costante: la sua guida è stata per me un punto di riferimento prezioso. I Farmacisti e tutto il personale della Farmacia Comunale 1 di Vercelli: Elena, Eugenio, Ylenia, Laura, Nicoletta e Samantha. Mi hanno insegnato gli aspetti più importanti di questo lavoro con passione e determinazione.

Mamma e papà per avermi dato una spalla su cui appoggiarmi nei momenti difficili. Anche quando mi sono sentita sola, questo percorso mi ha mostrato quanto la forza possa nascere da dentro ognuno di noi. Loro sono stati parte di questo percorso e mi hanno permesso di diventare la persona che sono oggi.

A Leo, parte della mia anima, che è rimasto seduto con me senza mai giudicarmi, offrendomi amore anche quando io stessa non lo volevo.

I “nuotatori dell’alba” che, probabilmente senza rendersene conto, sono diventati i miei migliori amici. Con loro ho imparato che anche quando la corrente è contraria si può continuare ad andare avanti, una bracciata alla volta.

Marta, per la sua presenza autentica e generosa. Le sue parole hanno reso questo percorso più sereno. Un sostegno sincero su cui ho sempre potuto contare.

Simonetta, Massimo, che sono sicura essere accanto alla nostra famiglia ogni secondo, Giovanni, Michele ed Elisabetta per essere stati presenti nella mia vita e durante la mia crescita. Tutta la mia famiglia, zii, cugini e amici. Tutti coloro che mi sono rimasti accanto dall’inizio alla fine di questo mio percorso.

Ma più di tutti ci tengo a ringraziare Luca, la mia metà perfetta, colui che ha fatto tutto e anche di più per aiutarmi. Siamo insieme da dieci anni ma in questi ultimi cinque abbiamo condiviso lo stesso percorso di studi, affrontando insieme ogni traguardo. Sono convinta che senza di lui non sarei mai riuscita a portare a termine tutto questo. È stato l’unico a conoscermi davvero, a leggermi dentro. Ha creduto in me anche quando io non ne ero più capace, e non ha mai smesso di sostenermi, nemmeno quando era più difficile farlo. Mi ha supportata e mi ha insegnato, come solo lui sa fare, che c’è sempre del buono in ogni situazione, che tutto può solo migliorare e che il segreto è credere in se stessi.

Questa non è mai stata l’università dei miei sogni e posso confermare che non lo è diventata. Mi ha messo alla prova fisicamente e psicologicamente. Mi sono ritrovata a crescere davvero nel momento in cui ho capito che avrei dovuto rimboccarmi le maniche, perché per me mollare non è mai stata un’opzione. È stato un viaggio duro, tutt’altro che

semplice, che mi ha portata più volte a dubitare di me stessa e delle mie capacità. Per molto tempo ho creduto che quella scelta, fatta da una versione più giovane e inconsapevole di me, avrebbe segnato per sempre il mio futuro e la mia carriera. Poi, però, mi sono guardata dentro e ho cercato l'unica costante della mia vita: i libri. La lettura mi ha insegnato tantissimo e, grazie ai personaggi dei romanzi, ho imparato a fare il tifo per me stessa, a non incolparmi per le scelte della me di allora, a non punirmi per decisioni prese in momenti in cui ero semplicemente diversa. Ogni decisione è stata presa per un motivo, in base a come ci si sentiva in quel momento. Il percorso di ognuno non è fatto solo di strade dritte e facili. E, come ci si aspetta da me, ho scelto la via più difficile, quella che non mi ha resa subito felice. Ma è proprio tra quegli ostacoli che ho trovato il mio sentiero: una stradina con più diramazioni, percorsa con i miei tempi. Iniziare contemporaneamente l'università di Lettere è stata la scelta più giusta che abbia mai fatto nella mia vita: una boccata d'aria fresca. E, per questo, un grazie lo devo anche a me stessa: per non aver mollato, per aver resistito e per continuare, ogni giorno, a lottare per i miei sogni.

