Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Un piede... "iatrogeno"

Sebastiano Squatrito
Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Paziente maschio di 64 anni, viene alla nostra osservazione, trasferito dal pronto soccorso, per un'ulcera metatarsale dell'avampiede destro.

Anamnesi fisiologica

Ex fumatore (40–60 sigarette al giorno fino a 16 anni addietro), riferisce incremento ponderale di circa 50 kg negli ultimi 15 anni, iniziato dopo la sospensione del fumo. Non consuma alcolici. Vita sedentaria.

Anamnesi familiare

Madre affetta da diabete tipo 2, trattata con insulina e deceduta a 65 anni per insufficienza respiratoria. Nega familiarità per malattie cardiovascolari, dislipidemie, tireopatie, altre endocrinopatie e neoplasie.

Anamnesi patologica remota

All'età di 41 anni intervento per glaucoma bilaterale. Da luglio 2009 è affetto da ipertensione arteriosa, in terapia con irbesartan e doxazosina. Riferisce dislipidemia mista non trattata farmacologicamente.
Dal 1986 insufficienza venosa agli arti inferiori. Circa 4 anni addietro intervento di scleroterapia senza che si sia ottenuto alcun miglioramento.

Anamnesi patologica prossima

Diabete mellito dal 1998, inizialmente trattato con terapia dietetica e, successivamente, con Glibomet® (glibenclamide + metformina). Seguito esclusivamente dal medico curante, **non ha mai effettuato automonitoraggio e screening delle complicanze**.
Nel mese di luglio 2009 comparsa di dolore all'arto inferiore destro accompagnato da edema, con secrezione di liquido siero-ematico dalla regione plantare. Giunto al pronto soccorso del nostro ospedale viene posta diagnosi di **ulcera metatarsale complicata da flemmone dell'avampiede destro**.
Vengono eseguiti:

- esami ematochimici: glicemia 433 mg/dL; urea 94 mg/dL; all'emocromo si riscontrano 3,93 x 10^6 globuli rossi, 11,9 x 10^3 globuli bianchi, Hb 10,9 g/dL, neutrofili 83%; fibrinogeno 1215 mg/dL (v.n. 200–400);
- doppler arti inferiori: non alterazioni dei flussi tibiali.

Viene praticata incisione chirurgica alla base del II, IV e V dito con drenaggio del flemmone e vengono iniziate terapia antibiotica ad ampio spettro (Augmentin®, Ciproxin®), terapia idratante e insulina (10 UI per via sottocutanea).
Il paziente viene quindi trasferito presso la nostra Divisione.

1° ricovero

Il paziente arriva alla nostra osservazione in condizioni generali scadenti, vigile, disidratato, febbrile (temperatura corporea 38°C).

Peso 100 kg, h 170 cm, *body mass index* (BMI) 34,6 kg/m^2, circonferenza vita 124 cm.
Gli esami di laboratorio evidenziano:
- glicemia 198 mg/dL; emoglobina glicata (HbA_{1c}) 12,7%
- globuli rossi 3,7 x 10^6, Hb 10,5 g/dL, globuli bianchi 10,8 x 10^3, neutrofili 76%
- VES 90, PCR 35 mg/dL, fibrinogeno 636 mg/dL (v.n. 200–400)
- proteine totali 6,7 gr/dL, albumina 1,43
- sideremia 14 µg/dL (v.n. 60–160 µg/dL), ferritina >1500 µg/L (v.n. 20–200 µg/L), transferrina 104 µg/dL (v.n. 80–170 µg/dL).
- colesterolo totale 289 mg/dL, C-HDL 26 mg/dL, trigliceridi 477 mg/dL. Considerati gli elevati livelli di trigliceridi non si è potuto calcolare il C-LDL (formula di Frederickson) ma si è calcolato il colesterolo non-HDL che rappresenta una misura più sicura delle diverse componenti del colesterolo totale.

È stata eseguita anche una curva glicemica oraria che ha evidenziato i seguenti valori.
Glicemia (mg/dL):
- prima di colazione 198
- dopo colazione 396
- prima di pranzo 289
- dopo pranzo 254
- prima di cena 250
- dopo cena 210.

All'esame obiettivo del piede si evidenziano gli esiti dell'incisione chirurgica e si riscontra una estesa fascite necrotizzante a carico dell'avampiede destro (Figura 1).

Figura 1 **Primo ricovero**

1° Quesito
Di fronte a un paziente con questo quadro clinico quale iter bisogna seguire?

1. Valutare il rischio di amputazione dell'arto tenendo conto della:
   - adeguatezza della perfusione periferica
   - estensione dei tessuti coinvolti
   - presenza di segni locali o sistemici di infezione.

La classificazione delle lesioni viene stabilita sulla base dei criteri della *Texas Wound Classification System* (*Lavery LA, et al. Foot Ankle Surg, 1996*) (Tabella 1) che permette di stadiare le lesioni sulla base di parametri quali la profondità, l'infezione e l'ischemia. Dalla valutazione di questi parametri si può anche derivare il rischio amputativo.
Il nostro paziente rientra nello stadio B III con un rischio amputativo del 92%.

2. Classificare il grado di infezione per:
   - valutare la necessità di ospedalizzazione
   - scegliere la terapia antibiotica adeguata (quale farmaco, modalità di somministrazione, durata della terapia)
   - considerare la necessità di eseguire in urgenza procedure chirurgiche (detersione, incisione e drenaggio, resezione dei tessuti infetti, amputazione).

Il mancato impiego della terapia antibiotica sistemica e il ritardo nelle procedure chirurgiche determinano un aumento del rischio amputativo dell'arto e del livello di amputazione.
Nel nostro paziente si riscontrano: temperatura corporea 38°C, globuli bianchi 10,8 x 10^3, neutrofili 76%, fibrinogeno 636 mg/dL, VES 97, PCR 35 mg/dL, glicemia 198 mg/dL, urea 92 mg/dL. Tutti questi dati fanno considerare grave l'infezione.

2° Quesito
Per iniziare la terapia antibiotica è necessario eseguire antibiogramma su prelievo dalla lesione?

L'antibiogramma su prelievo dalla lesione deve essere eseguito per individuare quali batteri sono coinvolti nella lesione, ma la terapia antibiotica deve comunque essere iniziata immediatamente anche in assenza del referto colturale che comunque serve a verificare se la scelta dell'antibiotico è adeguata.

Tabella 1 ***Texas Wound Classification System***

	GRADO			
	0	**I**	**II**	**III**
Stadio A	Lesione pre o post-ulcerativa completamente epitelizzata **0%**	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini, capsula articolare, ossa 0%	Ulcera profonda che interessa i tendini o la capsula articolare 0%	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione 0%
Stadio B	Con infezione 8,5%	Con infezione 12,5%	Con infezione 28,6%	Con infezione 92%
Stadio C	Con ischemia 20%	Con ischemia 25%	Con ischemia 25%	Con ischemia 100%
Stadio D	Con infezione e ischemia 50%	Con infezione e ischemia 50%	Con infezione e ischemia 100%	Con infezione e ischemia 100%

In % il rischio di amputazione

Tale scelta deve tener conto di alcuni criteri di carattere generale:

- copertura per batteri Gram+ (*St. aureus, St. epidermidis*)
  - ulcere di recente insorgenza non trattate precedentemente
  - infezioni lievi/moderate
- copertura per batteri Gram+ e Gram- (*Proteus, Klebsiella, Pseudomonas*)
  - ulcere croniche precedentemente trattate
  - infezioni gravi
- eventuale copertura per anaerobi
  - ulcere con ischemia o necrosi.

Nella scelta dell'antibiotico si deve anche tener conto se l'ulcera è superficiale, intermedia o profonda. In questo caso è utile l'associazione di due o più antibiotici, ai dosaggi più alti consentiti e per via endovenosa, per almeno 4 settimane fino al riscontro di almeno due esami colturali negativi.

Sulla base di queste considerazioni è stata attuata una terapia con teicoplanina 200 mg (due fiale endovena (e.v.) il primo giorno e poi 1 fiala al giorno), meropenem 500 mg (1 fiala e.v. ogni 12 ore), metronidazolo 500 mg (1 fiala e.v. ogni 8 ore). L'esame colturale ha evidenziato un *Enterococcus faecalis*.

3° Quesito
Come si procede nella gestione della lesione?

La gestione chirurgica delle lesioni ulcerative è una componente critica della cura del piede diabetico. La terapia chirurgica, che in questi casi può prevedere anche le amputazioni minori, si associa a una più elevata percentuale di guarigioni, a una riduzione dei tempi di guarigione e a una diminuzione delle complicanze.

Prima di procedere alla terapia chirurgica è stata eseguita una radiografia del piede che non ha mostrato aree di osteolisi da ricondurre a focolai di osteomielite a carico dei segmenti esaminati. I rapporti articolari risultavano conservati. All'esame radiologico erano presenti multiple bolle gassose nello spessore dei tessuti molli dell'avampiede che avevano fatto sospettare una possibile gangrena gassosa che però l'esame obiettivo (mancanza del crepitio tipico di queste condizioni) ha consentito di escludere. Verosimilmente si trattava di una sequestrazione di bolle aeree tra i tessuti molli.

In nona giornata il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di disarticolazione del IV e V dito del piede destro e asportazione dei foci settici a livello muscolo-tendineo e dei tessuti molli.

Nei giorni successivi all'intervento sono state eseguite medicazioni locali con schiuma di poliuretano espanso per favorire i processi di riparazione della lesione.

A sette giorni dall'intervento la ferita appariva rosea con margini non necrotici (Figura 2).

Accanto alla terapia chirurgica bisogna raggiungere e mantenere un compenso glicemico ottimizzato per ridurre gli effetti tossici dell'iperglicemia. Al momento del ricovero il paziente era molto scompensato e pertanto ha praticato terapia insulinica e.v. per le prime 24 ore assieme a terapia reidratante e, successivamente, è passato a terapia sottocutanea con uno schema *basal-bolus* (analogo rapido 8/10/22 unità ai pasti e analogo basale 22 unità *bed-time*), con graduale miglioramento del compenso glicemico.

Figura 2 **Dopo sette giorni dall'intervento**

Sono state anche ricercate le complicanze croniche della malattia che hanno documentato:
- ECG nei limiti della norma con buon compenso di circolo
- doppler dei tronchi sovraortici e degli arti inferiori nei limiti della norma
- macroalbuminuria (448 µg/mL)
- retinopatia di tipo emorragico
- neuropatia periferica sensitivo-motoria (alterazione della biotesiometria e del test al monofilamento).

Si evidenzia, quindi, un quadro di alterazioni microangiopatiche che orientano verso una origine neuropatica della lesione ulcerativa.
In dimissione (3 agosto 2009) il paziente presenta un miglioramento dei parametri di laboratorio espressione del processo infiammatorio e un netto miglioramento della glicemia. Viene prescritta l'insulina secondo lo schema praticato in corso di ricovero, oltre alla terapia antibiotica, all'antitrombotico, alla statina e alla dieta ipocalorica.

1° controllo ambulatoriale post-ricovero (agosto 2009)

La ferita post-chirurgica presenta un fondo granuleggiante, permangono piccole aree fibrinose e si riscontra una secrezione verdastra. Viene eseguito un secondo tampone che evidenzia la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* resistente a tutti gli antibiotici eccetto il meropenem. Per questo si programma un nuovo ricovero per poter praticare terapia antibiotica specifica (questo antibiotico è somministrabile solo in regime di ricovero).

2° ricovero

Esami di laboratorio: glicemia 137 mg/dL, HbA_{1c} 6,9%, globuli bianchi 7,9 x 10^3, VES 60, PCR 0,78 mg/dL.
In corso di ricovero viene eseguita terapia antibiotica con antibatterici β-lattamici per 15 giorni, con miglioramento del quadro clinico (in dimissione assente secrezione verdastra).

Controllo ambulatoriale a sette giorni dalla dimissione

Miglioramento della lesione ulcerativa sempre più superficiale, assenza di secrezione. Il paziente continua a domicilio le medicazioni con poliuretano espanso ed esegue un completo scarico dell'arto.

Controllo ambulatoriale a novembre

L'ulcera risulta quasi appianata con fondo granuleggiante (diametro cm 8,0 x 5,5) (Figura 3).
La glicemia si è stabilizzata e l'HbA_{1c} è 7%, con un fabbisogno insulinico ridotto rispetto ai precedenti controlli (analogo rapido 6/16/8 unità, analogo basale 20 unità *bed-time*).

4° Quesito
Quali obiettivi a lungo termine ci dobbiamo porre in questo paziente?

La terapia del piede diabetico non si esaurisce con la gestione della fase acuta, ma deve intervenire sulle condizioni che hanno portato allo sviluppo dell'ulcera e che riguardano sia il compenso metabolico, sia la correzione di tutti i fattori locali che possono rappresentare la causa di recidive dell'ulcera. Un pregresso processo ulcerativo costituisce il più importante fattore di rischio di recidive e di amputazioni.
Inoltre, la presenza di multiple complicanze microangiopatiche rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze macroangiopatiche.
Gli obiettivi a lungo termine dovrebbero quindi essere:
- raggiungere uno stretto compenso glico-metabolico rappresentato da una HbA_{1c} <7%, LDL <100 mg/dL, pressione arteriosa 130/80 mmHg
- marcata riduzione ponderale (specie del grasso viscerale)
- approfondimento dello stato cardiologico
- monitoraggio dello stato dei grossi vasi mediante doppler TSA e arti inferiori
- rivalutazione della microalbuminuria

Figura 3 **Controlli ambulatoriali**

- controlli ravvicinati dei piedi (1–3 mesi) con prescrizione, dopo la guarigione della ferita chirurgica, di calzature basse su misura.

5° Quesito
È possibile ridurre il rischio amputativo?

L'80% di tutte le amputazioni delle estremità inferiori legate al diabete è dovuto allo sviluppo di ulcere del piede. I fattori associati alle ulcere del piede sono: 1) lo sviluppo di una neuropatia sensitivo-motoria che comporta una perdita della sensibilità per cui i pazienti possono non rendersi conto di ripetuti microtraumi (calzature non idonee, oggetti all'interno della scarpa, incidenti) o di lesioni della cute e alterazioni della biomeccanica del piede (limitata motilità articolare, deformità del piede, ipercheratosi); 2) vasculopatia periferica; 3) condizioni socio-economiche (basso ceto sociale, scarsa educazione sanitaria). Molte ulcere possono essere evitate grazie a programmi di prevenzione che prevedono regolari ispezioni del piede e utilizzo di calzature adeguate. Ancora oggi però, la maggior parte dei pazienti diabetici non è sottoposta a regolari controlli delle estremità inferiori e non riceve cure appropriate.
Una combinazione di più fattori rallenta il normale processo di guarigione di un'ulcera e può favorire l'insorgere di un'infezione o di una gangrena, con conseguente lunga degenza ospedaliera e amputazione. Fattori determinanti predittivi per l'esito delle ulcere del piede diabetico sono le infezioni, l'ischemia, il trattamento delle lesioni, la riduzione del carico, la neuropatia e le comorbilità. Queste problematiche necessitano di un approccio di gruppo multidisciplinare.
Le strategie da applicare dovrebbero essere:
- **ispezione regolare del piede e della calzatura durante le visite periodiche del paziente**
- **cura preventiva del piede e valutazione dell'idoneità delle calzature in soggetti ad alto rischio**
- **approccio multidisciplinare nel caso di lesione**
- **diagnosi precoce di vasculopatia periferica ed eventuale intervento di rivascolarizzazione**
- **continuo follow-up del paziente con pregressa ulcera**
- **registrazione delle amputazioni e delle ulcere.**

Una strategia che comprenda la prevenzione, l'educazione sanitaria del paziente e dello staff, il trattamento multifattoriale delle ulcere e lo stretto monitoraggio riduce il tasso delle amputazioni del 50–80%.

Conclusioni

La definizione di "**piede iatrogeno**" scelta per questo caso clinico scaturisce dalla considerazione che questa condizione è stata il risultato di una gestione del diabete totalmente scorretta da parte del medico curante (modalità di trattamento della malattia, non osservanza delle linee guida per quel che riguarda lo screening

delle complicanze croniche) e del paziente (trascuratezza, scarsa educazione sanitaria). Il paziente arriva alla nostra osservazione dopo 11 anni dalla comparsa della malattia in condizione di grave scompenso glicemico, senza aver mai eseguito un monitoraggio adeguato del compenso metabolico (glicemia, lipidi) e un controllo delle complicanze. Essere consapevoli dell'entità dei problemi e del peso delle complicanze legati al diabete costituisce il primo meccanismo di prevenzione.

Letture consigliate

1. Documento di consenso internazionale sul piede diabetico. Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2ª Edizione Italiana, 2004.
2. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Società Italiana di Diabetologia (SID), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Diabete Italia. 1ª Edizione. Edizioni InfoMedica, 2007.
3. Piaggesi A. La terapia del piede diabetico. Il Diabete 21: 136–151, 2009.