

Il piede diabetico infetto

Le infezioni del piede sono un problema clinico frequente nel paziente diabetico e sono associate ad un elevato rischio di amputazione e a grave morbidità. Il trattamento ottimale richiede un approccio multidisciplinare, con adeguata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici di fondo e procedure diagnostiche complesse. Il trattamento delle lesioni e la modificazione dei fattori di rischio sono importanti. Al trattamento empirico dovrebbe sempre seguire la somministrazione mirata di antibiotici sulla base dell'esame colturale.

The infected diabetic foot

Summary

Infections of the foot is a common problem in diabetic patients and is associated with high risk of amputation and significant morbidity. Optimal management requires a multidisciplinary approach, thorough knowledge of the pathophysiology involved and complex diagnostic procedures. Wound management and modification of host risk factors are important for a successful outcome. Empirical antibiotic administration should be followed by culture-guided therapy.

Cavani E, Candelori A. *The infected diabetic foot. Trends Med 2005; 5(4):265-279.*

© 2005 Pharma Project Group srl

Enrico Cavani¹, Alfiero Candelori²

¹Modulo di Alta Specializzazione di
"Prevenzione e Cura del Piede Diabetico"

Istituto di Clinica Medica

A.O. "S. Maria" - Terni

²U.O. Medicina Generale Ospedale -
Amelia (TR)

Key words:

infection(s)

diabetes

foot

complication(s)

Il piede diabetico è una delle principali complicanze croniche del diabete mellito e colpisce circa il 15% dei diabetici durante il decorso della malattia^{1,2}. Le lesioni che lo caratterizzano, a parte quelle preulcerative, sono le ulcerazioni: queste possono essere distinte in neuropatiche, ischemiche e neuroischemiche a seconda del meccanismo patogenetico prevalente. Le ulcere possono divenire sede di sovrapposizione infettiva³. Le infezioni del piede sono una causa comune di disabilità e morte nella popolazione diabetica e costituiscono un importante problema di sanità pubblica, con elevato impatto economico: sono infatti la causa più importante di ospedalizzazione dei pazienti diabetici, essendo responsabili del 20% dei ricoveri totali, con una durata media della degenza di ol-

tre un mese^{4,7}. Inoltre, sebbene le superinfezioni non siano causa diretta di ulcerazione, sicuramente giocano un ruolo fondamentale nella loro evoluzione costituendo, soprattutto quando associate ad arteriopatia periferica, il principale determinante delle amputazioni degli arti inferiori⁸.

Si stima che oltre il 50% di tutte le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite annualmente venga effettuato su pazienti diabetici⁹. I costi, escludendo la riabilitazione, ammontano negli USA ad oltre 500 milioni di dollari all'anno^{10,11}. Fortunatamente, l'adozione di terapie precoci, mirate ed aggressive è in grado di curare una percentuale significativa di piedi diabetici infetti, scongiurando il rischio di amputazione¹². Scopo del presente lavoro è quello di esaminare i meccanismi patoge-

✉ Enrico Cavani

Modulo di Alta Specializzazione di
"Prevenzione e Cura del Piede
Diabetico"

Istituto di Clinica Medica

Azienda Ospedaliera "S. Maria"

Via Tristano di Joannuccio

05100 Terni

netici, le peculiarità microbiologiche e le più attuali modalità di gestione delle infezioni del piede diabetico.

Fisiopatologia

I diabetici hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un'infezione del piede e, quando ciò si verifica, essa risulta più severa e difficile da trattare rispetto ai non diabetici. Ciò dipende da sottostanti alterazioni fisiopatologiche predisponenti, rappresentate essenzialmente da tre fattori¹³:

- neuropatia
- vasculopatia
- ridotta resistenza alle infezioni.

Questa triade di fattori rende il piede del diabetico "a rischio" per la comparsa di ulcerazioni e successivamente di infezioni e, sebbene non tutte le infezioni del piede siano la conseguenza della colonizzazione batterica delle ulcere, questa sequenza di eventi è sicuramente la via più comune verso sepsi severe delle estremità inferiori. Per meglio comprendere la patogenesi e le diverse modalità di estrinsecazione clinica delle infezioni nel piede diabetico devono anche essere considerate alcune caratteristiche anatomiche peculiari di questa struttura.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica interessante le fibre motorie, sensitive ed autonome, si osserva in oltre il 55% dei diabetici dopo circa 15 anni dall'esordio della malattia e la sua incidenza cresce con la durata della stessa¹⁴. La neuropatia è considerata il maggior fattore predisponente per le ulcerazioni del piede, essendo presente nella maggioran-

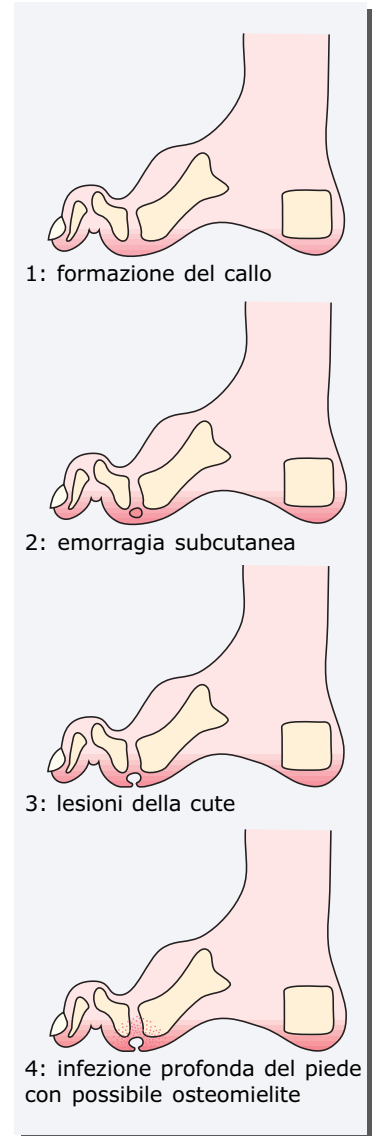
za dei pazienti con questo tipo di lesioni^{12,13}.

La neuropatia sensoriale distale si caratterizza per la tipica distribuzione "a guanto e calzettone": questa può andare da una impercettibile perdita della sensibilità tattile, vibratoria o dolorifica fino alla completa anestesia del piede e della parte inferiore delle gambe^{3,15,16}. L'assenza del dolore e la perdita della sensibilità termica predispone l'insensibile paziente alla formazione di ulcere in conseguenza di traumi anche minimi che passano misconosciuti. In questo modo, continuando a camminare sul piede malato e privato dei fisiologici meccanismi di difesa, è possibile che si sviluppi insidiosamente una sovrapposizione infettiva.

Alla neuropatia sensoriale si affianca frequentemente la neuropatia motoria, che contribuisce a sovvertire in maniera spesso grave la struttura osteo-articolare e muscolare del piede (atrofia o paresi muscolare, sviluppo di dita a martello o ad artiglio, graduale sublussazione dorsale delle dita con dislocazione plantare delle teste metatarsali) realizzandosi, in questo modo, anormali posture ed alterazioni dell'appoggio plantare che, a loro volta, provocano abnormi sollecitazioni meccaniche e pressorie in zone ristrette del piede, come le teste metatarsali^{17,18}. La presenza di sollecitazioni abnormi e costanti di tali zone conduce alla formazione di callosità e successivamente ad ulcerazioni (figura 1).

La neuropatia autonoma frequentemente presente nel paziente diabetico interviene riducendo la sudorazione e determinando alterazioni del microcircolo. L'anidrosi cutanea rende la pelle secca e particolarmente predisposta alle fissurazioni, con

Figura 1. Evoluzione delle lesioni cutanee nel paziente diabetico. La presenza di sollecitazioni cutanee abnormi su aree di deformità è condizione essenziale per la formazione di successive lesioni.



successiva possibilità di ulcerazioni ed eventualmente di sovrapposizioni infettive. Le modifiche del microcircolo consistono essenzialmente nella dilatazione delle arteriole periferiche e nell'apertura di shunt artero-venosi con conseguente notevole aumento del flusso sanguigno locale (piede caldo), aumento

della temperatura, alterazione della normale funzione termoregolatrice e riduzione del flusso ematico nel letto capillare deputato al trofismo cutaneo ed osseo, con conseguente ridotta perfusione e successiva potenziale formazione di ulcerazioni cutanee e/o fratture patologiche, fino eventualmente alla comparsa del piede di Charcot¹⁸.

Vasculopatia periferica

L'insufficienza arteriosa che consegue all'arteriopatia periferica gioca un ruolo fondamentale nel determinismo delle lesioni che caratterizzano il piede diabetico. Le lesioni che contraddistinguono la vasculopatia diabetica sono l'aterosclerosi, la sclerosi della media e la microangiopatia. Nei diabetici l'aterosclerosi è circa 20 volte più frequente rispetto ai non diabetici; è evidente approssimativamente nel 10% dei pazienti già al momento della diagnosi e la sua prevalenza raggiunge il 30% dopo una durata di malattia di 25 anni¹⁹. Le lesioni anatomicopatologiche sono sovrapponibili a quelle dei non diabetici anche se vi sono alcune differenze: l'aterosclerosi diabetica ha un esordio più giovanile, colpisce in egual misura maschi e femmine, è di solito bilaterale e multi-segmentale; le lesioni hanno evoluzione più rapida e tendono ad essere più distali, interessando prevalentemente le arterie della gamba²⁰ ma, come segnalato da più Autori, con risparmio delle arterie proprie del piede²¹.

L'aterosclerosi provoca ischemia restringendo ed ostruendo le arterie. Va inoltre considerata nei diabetici una forma particolare di ischemia tissutale correlata all'iperglicemia che aumenta la suscettibilità tissutale alle lesioni e probabilmente contri-

buisce allo sviluppo delle infezioni. Studi in vivo ed in vitro dimostrano infatti una riduzione dell'utilizzazione dell'ossigeno tissutale durante episodi acuti di iperglicemia. Questo è dovuto all'utilizzo preferenziale del glucosio attraverso la via del sorbitolo piuttosto che attraverso la via glicolitica, risultandone una ridotta utilizzazione mitocondriale di piruvato ed una diminuita produzione di energia. Questo processo è stato denominato "pseudopossia indotta dall'iperglicemia" e contribuisce a spiegare perché nei diabetici in insufficiente controllo glicometabolico, si ha un maggior danno tissutale rispetto ai non diabetici anche dopo episodi ischemici relativamente lievi²². Da qui la necessità nei pazienti con piede diabetico infetto di trattamenti ipoglicemizzanti intensivi che, come specificato successivamente, svolgono un ruolo essenziale sia per la efficienza dei sistemi di difesa immunitaria che per quella del microcircolo.

La sclerosi della media (sclerosi di Monkeberg) è una calcificazione della tonaca media che irrigidisce il vaso senza ridurne il lume arterioso. Tuttavia tale condizione ne influenza significativamente l'adattabilità endoteliale, per esempio attraverso la mancata vasodilatazione in corso di infezione. La ridotta risposta vasodilatatoria rende particolarmente insidiosa una corretta valutazione diagnostica, così come a tutti noto, interferendo nel calcolo dell'indice di Winsor. La microangiopatia, evidenziabile anche nel 23% dei soggetti aterosclerotici non diabetici²³, è stata considerata in passato cruciale nella patogenesi delle ulcere del piede diabetico. Consiste in un ispessimento della membrana basale e nel rigonfiamen-

to endoteliale dei capillari, ma non provoca ostruzione; pertanto il suo ruolo come causa primaria di lesione cutanea è stato attualmente ridimensionato, pur riconoscendo l'importanza della funzione svolta dalle anomalie capillari che possono influenzare la reazione vasomotoria e l'evoluzione delle lesioni²⁰.

Stabilito quindi che l'interessamento del microcircolo non significa necessariamente circolo ostruito, dobbiamo segnalare come l'iperglicemia possa essere responsabile di alterazione nell'apertura degli shunt arterovenosi per disfunzione dei muscoli precapillari, con conseguente anossia stagnante distrettuale.

Alterazioni immunitarie

Alterazioni del sistema immunitario ed associati difetti leucocitari sono stati invocati per spiegare la maggiore suscettibilità alle infezioni dei diabetici. La chemiotassi, la fagocitosi e la funzione battericida dei neutrofili sono ridotte soprattutto nei pazienti con marcata iperglicemia o peggio con chetoacidosi²⁴⁻²⁶. Ciò è confermato dall'osservazione che la correzione dell'iperglicemia migliora i test di batteriocidia²⁷. Pertanto i diabetici tollerano male le infezioni, queste influenzano negativamente il controllo metabolico e, a sua volta, il diabete scompensato influenza negativamente la risposta dell'ospite alle infezioni.

Condizioni locali

La struttura anatomica del piede condiziona di per sé l'evoluzione di un processo infettivo che in esso compare. In effetti se consideriamo l'anatomia funzionale del piede possiamo distinguere tre compartimenti anatomici inespansibili: media-

le, centrale e laterale. Ciò fa sì che l'edema infiammatorio che caratterizza ogni fase del processo flogistico sia causa, per effetto meccanico, di una compressione delle strutture vitali del piede (vasi, nervi, muscoli e tendini). Ma non solo, l'inespensibilità compartimentale causa l'estensione prossimale del processo infiammatorio lungo le fasce tendinee e muscolari fino alla caviglia e, successivamente, verso la gamba, in quanto l'edema infiammatorio e le secrezioni non hanno spazio di accoglimento. Si creano così le condizioni per lo sviluppo di fasciti necrotizzanti e sindromi compartimentali da ischemia critica per compressione vascolare periferica.

Un altro aspetto da considerare dell'anatomia del piede è che la circolazione a livello delle dita è, come noto, di tipo terminale: pertanto pur in presenza di un circolo efficiente, un'eventuale infezione a carico di un dito può, per fenomeni vasculitici, causare la gangrena ("sindrome delle dita blu"). Infine va considerato come la conformazione del piede faccia sì che varie strutture (cute, ossa, vasi, nervi, tendini) siano strettamente collegate. Ben si capisce quindi, come un processo infiammatorio a partenza dalla cute possa rapida-

mente coinvolgere le strutture contigue e, come la pratica clinica quotidiana insegna, da una banale ulcerazione si possa sviluppare una osteomielite o una artrite settica.

Microbiologia

In condizioni normali la cute dell'uomo è colonizzata da numerosi microorganismi commensali senza che si verifichi alcun processo patologico. Anche le soluzioni di continuo della cute sono colonizzate da una flora batterica mista senza che questo determini un processo infiammatorio. E' solo quando un ceppo batterico diventa patogeno che l'evento infettivo si realizza²⁸. Pertanto l'infezione è definita dalla presenza di segni e sintomi locali (arrossamento, dolore, tumefazione, aumento del termotatto, gemizio purulento dalle lesioni ecc.) o sistemici (malessere generale, febbre, scompenso glico-metabolico, leucocitosi, ipersedimetria, ecc.) piuttosto che microbiologicamente, poiché la colonizzazione microbica delle ulcere del piede è un fatto pressochè costante.

Nelle infezioni del piede diabetico ulteriori problemi sono rappresentati dal fatto che spesso i segni locali sono meno severi di quanto ci si aspetterebbe, e non

sempre compare febbre o leucocitosi^{8,29}. Da tutto quanto detto derivano due considerazioni fondamentali: la semplice presenza di microorganismi nelle lesioni non significa di per sé infezione, mentre la presenza di certi germi patogeni come lo *Stafilococco aureo* e determinati ceppi di *Streptococco* è fortemente indicativa di infezione anche in mancanza di segni clinici certi³⁰. Le infezioni superficiali, analogamente a quanto si verifica nella popolazione non diabetica, tendono ad essere monomicrobiche e sono generalmente sostenute dallo *S. aureus* e da *Streptococchi* di gruppo A e B. Nello studio di Goldstein, le infezioni erano provocate nel 75% dei casi da *S. aureus* e con minor frequenza da *Streptococchi*, ma anche *Enterobacteriaceae*, *Enterococchi* ed anaerobi intervenivano con una frequenza significativa. Questi dati sono stati confermati da altri Autori, benché la prevalenza dei singoli patogeni sia ampiamente correlata alle modalità di raccolta del campione. In tabella 1 sono riportate le percentuali dei vari patogeni isolate in differenti studi clinici (tabella 1).

I pazienti precedentemente trattati con antibiotici ospitano con maggiore probabilità ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-

Tabella 1. Prevalenza dei principali patogeni isolati in differenti studi clinici. La sommatoria dei vari patogeni è sempre superiore a 100 poiché più specie sono isolate contemporaneamente. (Dati da Frykberg RG et al 1996²¹).

Patogeno	Autore (n°pazienti)			
	Gibbons (100)	Scher (65)	Garyson (96)	Leichter (55)
<i>S. aureus</i>	54	35,4	56	27,3
Stafilococchi coag-	32	27	12,5	40
Enterococcus spp.	32	—	29	29
<i>P. mirabilis</i>	22	55,8	7,3	12,4
<i>P. aeruginosa</i>	14	23,1	7,3	9,1
<i>Bacteroides</i> spp.	67	84,6	31	9,1

Il ritardato invio del paziente verso i Centri per la cura del piede diabetico si associa a maggior rischio di complicanze settiche e di amputazioni.

resistenti (MRSA), enterococchi e *Pseudomonas aeruginosa* ma meno frequentemente Enterobacteriaceae ed anaerobi. Queste osservazioni suggeriscono che la prevalenza delle infezioni provocate da MRSA ed enterococchi può aumentare in conseguenza di un precedente trattamento antibiotico; in particolare è stata evidenziata una relazione tra l'uso prolungato di ciprofloxacina e la prevalenza di infezioni sostenute da MRSA^{32,33}.

Nei pazienti diabetici le infezioni dei tessuti profondi, quelle che complicano lesioni croniche o che si associano ad un piede ischemico o con un'area necrotica sono sostenute nel 70-80% dei casi da flora microbica mista^{34,35}. Come per le infezioni superficiali, anche in quelle profonde *Staphylococcus aureus*, spesso meticillino resistenti, e Streptococchi sono patogeni frequenti. Nelle infezioni miste severe dei tessuti molli si ritrovano anche *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. ed *Escherichia Coli*. A dispetto della sua ubiquità e delle attenzioni che riceve, *Pseudomonas aeruginosa* non è frequentemente coinvolto, essendo isolato solo nel 10-20% delle colture^{21,35}, mentre un ruolo più significativo è svolto da *Proteus mirabilis* che può essere isolato in oltre il 50% delle infezioni³⁵⁻³⁷. Gli anaerobi, in quasi tutti i casi, si ritrovano soltanto in presenza di aerobi^{36,37} e nei casi più gravi possono pro-

vocare sepsi generalizzate. Tra di essi *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp. sono i più frequenti. *B. fragilis* è frequentemente in causa nelle osteomieliti croniche^{7,36}. Il sinergismo batterico può essere un importante determinante di patogenicità per *B. fragilis* giacché è stato dimostrato un incremento della sua attività in presenza di enterococchi³⁸.

Si può pertanto concludere che la specie batterica responsabile in un'infezione superficiale rispetto a quella responsabile in un'infezione profonda può essere in qualche misura prevista, e ciò ha fondamentali implicazioni pratiche per l'uso empirico ma ragionato degli antibiotici in attesa del risultato degli esami colturali.

Classificazione e quadri clinici

Lo sviluppo di una infezione può seguire una lesione inavvertita in un piede diabetico neuro-ischemico o essere la sequela di un'ulcerazione di vecchia data. La soluzione di continuo consente l'ingresso di microrganismi che proliferano favoriti dalla compromessa risposta immunitaria dell'ospite³⁹. In presenza di insufficienza vascolare, l'infezione progredisce rapidamente e può trasformarsi in una emergenza medica in quanto, come vedremo in seguito, l'infezione peggiora l'ischemia. Tragicamente, la gravità della condizione spesso sfugge al paziente, finché si arriva ad uno stadio clinico troppo avanzato per salvare il piede da una amputazione. Allo stesso modo, la sottovalutazione della severità dell'infezione e della sottostante ischemia da parte dei medici che hanno in cura il paziente può rappresentare un'ulteriore causa di

morbilità per il ritardato invio del soggetto verso Centri specializzati; il ritardato invio verso i Centri per la cura del piede diabetico è infatti gravato da un rischio di amputazione sensibilmente maggiore rispetto ad una valutazione più adeguata e tempestiva.

Poiché i segni sistemici di infezione sono spesso assenti, modesti, o tardivi e poiché anche i marcatori di laboratorio relativi alla flogosi spesso non sono di aiuto nella corretta valutazione della condizione di urgenza medica, tutte le infezioni devono essere trattate aggressivamente per prevenire la loro estensione prossimale, la gangrena e la sepsi^{39,40}.

La classificazione delle infezioni del piede in termini di severità, profondità dell'interessamento, caratteristiche cliniche, localizzazione anatomica o eziologica può spesso facilitare ed indirizzare il trattamento. Diverse sono le modalità classificative proposte tra cui quella di Wagner, largamente condivisa, che identifica 6 categorie di lesioni progressivamente ingravescenti dal grado 0 al grado 5 secondo l'interessamento dei diversi piani tissutali, la localizzazione topografica e l'eventuale presenza di infezione (tabella 2)⁴¹.

Questo tipo di classificazione consente di inquadrare clinicamente la lesione, orientare gli accertamenti diagnostici ed indirizzare il trattamento. Tan e File classificano le infezioni del piede diabetico in superficiali e profonde, suddividendo queste ultime in sottocategorie in base alla regione anatomica interessata⁴². Questo semplice approccio ha il pregio di indirizzare prontamente verso un corretto trattamento: le infezioni profonde sono quelle più gravi e richiedono sempre l'ospedalizzazione

Tabella 2. Classificazione delle infezioni del piede diabetico secondo Wagner. (Da Wagner FW 198241).

Stadiazione	Reperti/Quadro clinico
Grado 0	Cute intatta; possibili deformità ossee, callosità e/o lesioni preulcerative
Grado I	Ulcere localizzate superficiali
Grado IIA	Ulcere profonde, con coinvolgimento di tendini, legamenti ed articolazioni
Grado IIB	Come IIA più infezione e cellulite
Grado IIIA	Ascesso profondo più cellulite
Grado IIIB	Osteomielite più cellulite
Grado IV	Gangrena interessante le dita e la pianta
Grado V	Gangrena interessante l'intero piede

mentre i pazienti con infezioni superficiali possono essere trattati ambulatorialmente. Altri Autori hanno utilizzato lo stesso approccio, ma suddividono le infezioni in lievi, moderate o severe come guida per una appropriata terapia antibiotica e per i trattamenti ad essa associati^{4,25}.

In accordo con Karchmer⁴⁰ e Gibbons³⁹ preferiamo distinguere semplicemente le infezioni del piede diabetico in due gruppi:

- infezioni minacciose per l'arto
- infezioni non minacciose.

Infezioni non minacciose per l'arto

Le infezioni non minacciose per l'arto, di eziologia sia batterica che micotica, spesso combinate con un'ulcerazione, sono tipicamente superficiali ed accompagnate da una cellulite circostante <2 cm di diametro, senza evidenza di interessamento osseo od articolare. In questi casi, l'eventuale dubbio diagnostico

Le infezioni del piede diabetico si caratterizzano per la rapida evoluzione verso forme particolarmente severe se non adeguatamente trattate.

di interessamento osseo può essere fugato esclusivamente attraverso l'uso della scintigrafia con leucociti marcati con ¹¹¹Indio (¹¹¹I). I pazienti non mostrano abitualmente segni di tossicità sistemica e conseguentemente possono essere prudentemente gestiti in regime ambulatoriale⁴⁰. Chiaramente, a seconda delle strutture anatomiche coinvolte, nelle infezioni superficiali possono essere identificate svariate condizioni infettive: Ponicomicosi, la perionichia, la tinea pedis e l'ulcera di 1° grado di Wagner.

E' bene ribadire che ogni infezione non minacciosa per l'arto, sia essa di natura batterica che micotica, se non adeguatamente trattata può rapidamente diffondere ai tessuti molli profondi e divenire minacciosa per l'arto e per la vita.

Infezioni minacciose per l'arto

Le infezioni minacciose per l'arto richiedono l'immediata ospedalizzazione a causa dell'esteso interessamento locale e per il frequente coinvolgimento delle condizioni generali. Questo si caratterizza non solo per la presenza di febbre, ma anche per lo scompenso metabolico con spiccata tendenza alla chetosi³⁹. La febbre purtroppo non è sempre predittore sensibile di severità della situazione, giacché

temperature >37,7°C sono presenti soltanto in circa il 35% dei pazienti con infezioni minacciose per l'arto⁴⁰⁻⁴³. La reazione cellulitica si estende per più di 2 cm, sono presenti linfangite ed edema, può esservi batteriemia e le ulcerazioni associate dovrebbero essere sondate in profondità fino all'osso, all'articolazione o ai compartimenti profondi. Gli ascessi profondi, le gangrene, la fascite necrotizzante ed altri quadri specifici di infezioni severe del piede sono incluse in questo gruppo.

Le infezioni dei tessuti molli profondi sono comuni nei diabetici con vasculopatia periferica e possono divenire minacciose per la vita (figura 2). Considerando che sono spesso pro-

Figura 2. Infezione superficiale del piede.



Figura 3. Gangrena limitata a porzioni di dita o del piede (A, B). In (C) gangrena estesa a tutto il piede.

vocate ed associate alla presenza di microorganismi produttori di gas, la diagnosi differenziale dovrebbe sempre includere le infezioni più gravi del sottocutaneo e particolarmente le infezioni miste dei tessuti molli profondi, la fascite necrotizzante e la gangrena gassosa (figura 3). Le infezioni miste dei tessuti molli e la gangrena gassosa possono essere distinte in base alle caratteristiche cliniche: le prime evidenziano abbondante presenza di gas alla radiografia o alla tomografia computerizzata mentre nella gangrena gassosa, che è relativamente infrequente nei diabetici, la produzione di gas è minore⁴⁴. La gangrena gassosa, conosciuta anche come mionecrosi da clostridi, è una patologia tossino-mediata. Il paziente diventa acutamente sofferente, la febbre è bassa o assente e l'area gangrenosa è usualmente soffice e pallida. D'altro canto, nelle infezioni miste dei tessuti molli l'area è soffice ma non pallida. Inoltre, nella gangrena gassosa vi sono flittene a contenuto fluido di odore dolciastro mentre il contenuto fluido delle bolle delle infezioni miste risulta di odore disgustoso e fetido. La gangrena gassosa è associata al rapido abbassamento dei valori del-

l'emoglobina, evento provocato dalla rapida (poche ore) emolisi intravascolare mediata dalle tossine dei clostridi. I granulociti neutrofili sono pochi e nell'esudato della lesione prevalgono i bacilli Gram positivi. La gangrena gassosa coinvolge sempre i tessuti muscolari. Al contrario, nelle infezioni miste dei tessuti molli profondi non sono abitualmente coinvolti i muscoli, i polimorfonucleati sono abbondanti e possono essere isolati patogeni multipli, sia aerobi che anaerobi⁴⁵.

Tra le infezioni dei tessuti profondi, la fascite necrotizzante è la complicanza più minacciosa per la vita, con una percentuale di mortalità ancora oggi pari a circa il 30%⁴⁶. La fascia superficiale e quella profonda vengono coinvolte dal processo infettivo, con trombosi dei vasi sottocutanei e conseguente gangrena dei tessuti sottostanti. La fascite necrotizzante è associata alla presenza di picchi febbrili e a dolore nella sede di infezione^{47,48}. Essa è ben diagnosticata in modo non invasivo con la tomografia computerizzata. L'osteomielite dovrebbe essere sempre sospettata in ogni diabetico che sviluppi un'infezione severa del piede ed in quelli con ulcere profonde penetranti

refrattarie al trattamento antibiotico proprio perché espressione di una sottostante osteomielite cronica.

Valutazione diagnostica

Esame obiettivo

L'infiammazione è un processo dinamico che, come già segnalato nel I secolo d.C. da Aulo Cornelio Celso nel suo libro *De Artibus*, è caratterizzato da quattro segni clinici fondamentali più la compromissione funzionale:

1. rubor (rossore): il fenomeno iniziale dipende dalla vasodilatazione, che provoca iperemia attiva, mantenuta dal ritardato ritorno venoso che è a sua volta responsabile dell'iperemia passiva, la conseguenza ultima dell'ostruzione delle vie di deflusso del sangue;
2. calor (aumento di temperatura): dipende sia dall'incremento del contenuto ematico che dalla aumentata produzione di calore per danno mitocondriale delle cellule coinvolte dal processo infiammatorio;
3. tumor (gonfiore): dipende essenzialmente dall'aumentata permeabilità capillare che causa la fuoriuscita della quo-

- ta sierosa del sangue;
4. dolor (dolore): è conseguenza della stimolazione nervosa da parte di sostanze algogene liberate durante il processo infiammatorio sugli algorecettori;
 5. functio laesa (compromissione funzionale): è la perdita della capacità funzionale.

Anche il piede diabetico infetto non sfugge, seppur con peculiarità proprie, a queste fondamentali regole semeiologiche e l'esame obiettivo rimane pertanto fondamentale. Infatti, come è esperienza comune di chi tratta quotidianamente questi pazienti, è spesso la sola osservazione clinica a permetterci di porre diagnosi di infezione a carico di un compartimento del piede. In verità i tradizionali mezzi diagnostici (esami ematochimici, esami colturali, radiografie) spesso non sono praticabili (immaginiamo un paziente anziano allettato a domicilio) o quanto meno non sono ripetibili così frequentemente come imporrebbe l'evoluzione clinica di una lesione ulcerata ed infetta del piede. E' altresì vero che questi interventi di primo livello non sempre sono diagnostici, specie nelle fasi iniziali di un processo osteomielitico, né è ipotizzabile prevedere, per tutti i pazienti con piede diabetico infetto, un iter diagnostico comprendente indagini molto sofisticate e costose (scintigrafia con leucociti marcati, TC, RM). Ne consegue che le indagini ad elevata tecnologia ed a maggior costo devono essere riservate quando esista un dubbio diagnostico non altrimenti risolvibile o quando l'obiettività clinica lo richieda. Per quanto riguarda la semeiologia del piede diabetico infetto, come accennato precedentemente, vanno consi-

derate delle peculiarità proprie di questa patologia che potrebbero essere fonte di grossolani errori diagnostici ed in particolare:

- a) il rossore può essere non evidente, o appena accennato, per la eventuale presenza di vasculopatia periferica o di linfedema, indotto dalla concomitante neuropatia;
- b) l'eventuale presenza di neuropatia autonoma condiziona l'apertura di shunt arterovenosi che sono causa di aumentata temperatura del piede, che quindi non necessariamente ha una genesi infiammatoria;
- c) il linfedema da neuropatia può giustificare di per sé l'edema periferico; non dobbiamo dimenticare comunque che spesso coesiste una miocardiopatia diabetica con scompenso cardiaco congestizio ed edema da stasi;
- d) è esperienza quotidiana che anche pazienti con esposizione del piano osseo non abbiano dolore;
- e) il deficit funzionale è di difficile interpretazione in que-

sti soggetti, spesso molto anziani, per la coesistenza di fenomeni artrosici e degenerativi favoriti dalla osteopenia diabetica.

Fatte queste premesse semeiologiche dobbiamo ricordare quali sono gli interventi diagnostici di primo e di secondo livello necessari nella valutazione del piede diabetico infetto.

Radiologia

Come ricordato la radiografia del piede non è certamente un esame proponibile dal punto di vista diagnostico in acuto in quanto è esperienza comune l'evidenza clinica di ulcere con esposizione del piano osseo, con radiografie, dei segmenti ossei interessati negative. Viceversa questa tecnica di imaging può risultare positiva, dopo quindici giorni ed oltre dal momento della diagnosi, soltanto quando si è creata una significativa erosione della corticale ossea. Non è superfluo sottolineare quindi come la diagnosi di osteomielite acuta deve essere posta il più delle volte con un criterio clinico-osservazionale:

Figura 4. Edema dei tessuti molli (A). In B si rileva contemporanea presenza di osteomielite.



Posso che si vede o si tocca con lo specchio è espressione clinica di osteomielite. In alcuni casi tuttavia la radiologia convenzionale si dimostra di una certa utilità sin dalle prime fasi, per esempio per rivelare la presenza di gas nei tessuti o, peggio ancora, di corpi estranei accidentalmente penetrati negli stessi nonchè dell'edema dei tessuti molli (figura 4).

Scintigrafia con leucociti marcati

Quando la diagnosi di osteomielite non può essere posta con sicurezza, per esempio in presenza di lesioni neuropatiche, coesistenza di sclerosi ossea, sublussazioni o neuroartropatia, è utile la scintigrafia con leucociti marcati (^{99m}Tc HMPAO) nelle tre fasi vascolare, pull ematico e statica, associata ad una scintigrafia ossea trifasica per aumentare la sensibilità della metodica^{49,50}. La presenza di neuroartropatia diabetica va sempre esclusa, per evitare falsi positivi, specialmente nelle più rare osteomieliti del retro piede⁵¹. A tal riguardo non è superfluo ricordare che le osteomieliti interessano per il 90% dei casi l'avampiede.

La maggioranza delle esperienze degli Autori anglosassoni sono state effettuate con ^{111}In -leucociti, ma il radiofarmaco tecneziato da noi utilizzato offre un considerevole vantag-

gio in termini di statistica di conteggio e quindi di qualità delle immagini (figura 5). La marcatura dei leucociti viene da noi effettuata secondo il protocollo di Hammersmith modificato. La modifica sostanziale al protocollo consiste nell'effettuare il processo di sedimentazione in 50 cc di sangue invece dei classici 100 cc ottenendo, in ogni caso, la marcatura di un sufficiente numero di leucociti. Vengono acquisite in tutti i pazienti mediante gamma camera GE millenium (collimatore LEHR) una scansione dinamica, indicativa della fase vascolare (2 sec/frame x 2 min), e delle scansioni dinamiche dopo 30 min, 3 h e 24 h dalla somministrazione del tracciante. I ^{99m}Tc -HMPAO leucociti, che mantengono intatta la capacità di migrazione verso i siti di infezione, sono così in grado di differenziare il coinvolgimento osseo rispetto ad una flogosi dei tessuti molli. Esiste il rischio di false negatività se nel frattempo è stata attuata antibiotico terapia. Un'ulteriore possibilità di valutazione deponente per una neuroartropatia diabetica e non viceversa per una osteomielite, è la distribuzione multifocale e bilaterale dell'osteopatia neuropatica diabetica che la differenzia, ovviamente, dall'osteomielite distrettuale. La scintigrafia con leucociti marcati con ^{111}I ha una sensibilità solo lievemente minore rispetto all'impiego di

Figura 5. Scintigrafia con leucociti marcati.



leucociti marcati con ^{99m}Tc , ma una specificità sensibilmente maggiore (tabella 3).

Tomografia assiale computerizzata

La Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) è nel piede diabetico infetto limitata da artefatti e condizionata dalla ridotta risoluzione del contrasto propria della metodica, non permettendo, pertanto, in molti casi di differenziare le alterazioni neuropatiche da quelle osteomielitiche. Utile, viceversa, il suo uso nella diagnosi non invasiva di fascite necrotizzante come detto precedentemente⁴⁴, può essere utile, inoltre, per studiare adeguatamente la corticale dell'osso e quando è indispensabile effettuare, metodica abbastan-

Tabella 3. Comparazione fra varie tecniche di diagnostica per immagine nella diagnosi di osteomielite in pazienti con piede diabetico. (Dati da Lipsky 1997⁵²).

Tecnica	Sensibilità (%)	Specificità (%)	PPV (%)	VPN (%)
Radiografia	60	66	74-87	72-85
Scansione con ^{99m}Tc	86	45	43-87	nd
^{111}I leucociti	89	78	75-85	79-100
RM	99	83	70-100	87-98

VPP=Valore predittivo positivo; VPN=Valore predittivo negativo

za rara, una biopsia ossea guidata.

Risonanza magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) rappresenta la tecnica più recente per la valutazione delle infezioni muscolo scheletriche. La RM ha ottima sensibilità e specificità e può essere utile nella diagnosi di osteomielite e nella precisa individuazione degli ascessi che complicano le infezioni gravi del piede diabetico. Le scansioni del midollo osseo con una ridotta intensità di segnale nelle immagini di T1 evidenziano l'edema midollare, che appare scuro, mentre il grasso, povero d'acqua, appare lucente (figura 6); in T2 l'aumentata intensità causa l'inversione della caratteristica delle immagini, confermate anche nella sequenza STIR (Short Tau Inversion Recovery). Queste modificazioni però possono essere presenti anche in corso di fratture e di artropatia di Charcot, e quindi occorre, anche in questo caso, saper porre una corretta indicazione diagnostica^{53,54}. Certo è che la risonanza è una metodica di eccellenza nell'individuare cavità ascessuali insospettite o scarsamente definite.

Terapia antibiotica

La gestione del paziente con piede diabetico infetto comporta una serie di considerazioni e valutazioni preliminari non usuali in altri processi infettivi e direttamente connesse alla malattia di fondo. In realtà fra le alterazioni metaboliche di base ed il processo infettivo non esiste una relazione di causa-effetto, ma piuttosto una relazione biunivoca, nella quale l'infezione è favorita dal quadro dismetabolico ed è a sua volta causa di ulteriore squilibrio metabolico, in

Figura 6. Reperto RM di pressocchè completo riassorbimento della falange basale dell'alluce, da processo osteomielitico.



un circolo vizioso che deve essere prontamente interrotto con terapie idonee che prescindono dal solo trattamento antibiotico. E' bene ribadire in primo luogo che i valori glicemici devono, in corso di infezione, adeguarsi ai parametri che si perseguono nel trattamento ipoglicemizzante intensivo e cioè a valori preprandiali di glicemia <140 mg/dL e post-prandiali <180 mg/dL. Tali target terapeutici devono essere ottenuti anche in pazienti in trattamento ipoglicemizzante orale con un transitorio utilizzo di terapia insulinica. A margine di queste considerazioni preliminari devono inoltre esser ricordati i seguenti punti:

- a) anche l'eventuale presenza di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia, con eventuale associata iperuricemia, deve essere adeguatamente trattata;
- b) differenziare sempre le infezioni non minacciose da quelle minacciose per l'arto in quanto, per le prime si dispone di un bagaglio terapeutico utilizzabile in regime domiciliare; viceversa, per le seconde, più impegnative, ci si dovrà avvalere di antibiotico-terapia spesso effettuata con più farmaci, in regime di ricovero ospedaliero e da continuarsi spesso per lunghi periodi;
- c) il trattamento antibiotico, anche se impostato in modo empirico, dovrà sempre essere dettato da uno schema ragionato, in rapporto sia all'agente infettante presunto sia ad altre valutazioni (precedenti cicli antibiotici, età, compenso metabolico ecc); dopo la prima fase di terapia empirica dovranno seguire, specie nelle infezioni minacciose per l'arto, l'isolamento colturale ed i test di sensibilità;
- d) "l'antibiotico ideale" dovrebbe assicurare una copertura ad ampio spettro, raggiungere un'adeguata concentrazione tissutale ed essere relativamente non tossico;
- e) il ridotto apporto vascolare condiziona il raggiungimento di adeguate concentrazioni tissutali del chemioterapico;
- f) *S. aureus* rimane il microrganismo più frequentemente isolato;
- g) l'osteomielite, spesso sequela di un'infezione cutanea o più raramente verificatasi per via ematogena, deve essere differenziata nelle forme acute e croniche;
- h) il trattamento chirurgico, comprendente anche la rimozione di tessuto osseo necrotico, può essere neces-

sario per ottenere l'eradicazione completa dell'infezione

- i) spesso un'infezione non trattabile, o poco responsiva, è espressione di un piede diabetico ischemico, per il quale è necessario prima di tutto un intervento di rivascularizzazione;
- j) nella scelta del trattamento antibiotico andranno attentamente valutate le varie classi di farmaci, tenendo conto non solo dell'attività antibiotica ma anche del profilo farmacocinetico, con particolare riferimento alle vie di eliminazione (potenziale nefrotossicità), alle interferenze con altri farmaci eventualmente assunti (cumarinici, teofilinici, ecc) ed ai rischi connessi con l'età e specifiche condizioni cliniche del paziente (valvulopatie, aritmie, ecc);
- k) spesso le patologie a carico del piede interessano soggetti anziani e quindi andranno attentamente valutati in questi pazienti due fattori: 1) la meiopragia dei vari organi ed apparati che è propria dell'anziano, con conseguenti alterazioni della cinetica dei farmaci e maggiori rischi di danni iatrogeni; 2) i peculiari aspetti etiopatogenetici delle infezioni dell'anziano che condizionano scelte terapeutiche complesse e specifiche;
- l) la terapia antibiotica, creando una alterazione della flora saprofitica normale favorisce, a livello del piede, lo svilupparsi di flora micotica, che peraltro potrebbe essere già concomitante;
- m) l'infezione micotica rappresenta per l'interessamento cutaneo e degli annessi ungueali un pabulum per una

sovrapposta infezione da microrganismi batterici e pertanto andrà adeguatamente trattata.

Fatte queste doverose premesse, le scelte terapeutiche devono essere predisposte in rapporto alla gravità del quadro clinico.

Infezioni non minacciose per l'arto

Va sottolineato che per questi pazienti è doveroso porre innanzitutto diagnosi di vasculo- o neuropatia periferica; ciò al fine di intraprendere un corretto iter diagnostico etiopatogenetico con conseguente adeguato progetto terapeutico. La maggior parte delle infezioni non minacciose per l'arto ha, come già detto in precedenza, una eziologia monomicrobica e sono di solito sostenute da *S. aureus* o da streptococchi. La via di somministrazione sarà preferenzialmente quella orale, stando sempre attenti ad evitare che l'assunzione in posizione supina, a digiuno e senza acqua, o di farmaci con pH molto acido, possa scatenare esofagiti e/o ulcere esofagee. E' inoltre essenziale porre attenzione, sin dalle prime fasi, a fenomeni di intolleranza gastrica, che possono manifestarsi con epigastralgia, nausea e vomito, o ad episodi di malassorbimento (steatorrea e diarrea).

Il trattamento di prima scelta deve privilegiare l'uso di farmaci sicuri sotto il profilo della tollerabilità e dell'efficacia: associazione amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporine di prima generazione (cefalexina), macrolidi (claritromicina, azitromicina) in caso di allergia alle β -lattamine (tabella 4). Nel caso si opti per l'impiego di cotrimoxazolo, va ricordata soprattutto nei trat-

La gestione del paziente con piede diabetico infetto deve essere multidisciplinare: il compenso metabolico, il ripristino della perfusione e la "messa a riposo" dell'arto sono misure essenziali.

tamenti prolungati, la potenziale tossicità ematologica e, più raramente, la nefrotossicità. In questo gruppo di infezioni alcune volte gli esami colturali rivelano la presenza di flora microbica mista. La nostra esperienza ci porta ad utilizzare in questi casi anche cefalosporine β -lattamasi resistenti di più recente sintesi (cefixime, cefuroxime-axetile, cefpodoxima), fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina).

Nei pazienti che necessitano di un trattamento parenterale si dimostra maneggevole, in regime domiciliare (monosomministrazione giornaliera), il ceftriaxone. Impostata la terapia antibiotica, è prassi obbligatoria ricontrollare il paziente dopo 48 ore per verificarne l'efficacia ed eventualmente procedere a rapide rivalutazioni del quadro clinico e delle scelte terapeutiche, comprendenti anche una eventuale ospedalizzazione. E' indispensabile che in questi casi, specie di fronte a lesioni ulcerative, si adottino tutti i sistemi per scaricare l'ipercarico podalico presente (plantari, calzature, eventuale riposo a letto). Le ulcere vanno trattate con débridement, che è una procedura che influenza sicuramente una evoluzione più favorevole del quadro clinico. Qualora il trattamento antibiotico risulti efficace andrà protratto per almeno 15 giorni.

Tabella 4. Antibioticoterapia empirica del piede diabetico infetto. La suddivisione in infezioni a rischio e non a rischio per l'arto si dimostra utile per pianificare sia l'intensità del trattamento sia il setting (domicilio o ospedale).

Arto non a rischio (terapia orale)	Arto a rischio (terapia iv)	
Prima scelta	Imipenem	+ { Teicoplanina/linezolid Metronidazolo
Amoxiclavulanico (1g b.i.d.) Cefalexina (2 g b.i.d.) Ceftriaxone (2 g u.i.d.im) Ciprofloxacina (500 mg b.i.d.) Levofloxacina (250 mg b.i.d.) ± Clindamicina (200 mg tid) ¹	Meropenem	
Seconda scelta (intolleranza β-lattamine)	Ciprofloxacina Levofloxacina	+ { Teicoplanina/linezolid Clindamicina
Azitromicina Claritromicina Cotrimoxazolo (960 mg b.i.d.) ± Clindamicina (200 mg t.i.d.) ¹	Ciprofloxacina Levofloxacina	
	Cefotaxime	+ { Teicoplanina/linezolid Clindamicina
	Ticarcillina/ac. clavulanico Ampicillina/sulbactam Piperacillina/tazobactam	+ { Ciprofloxacina/levofloxacina Metronidazolo
1 = sospetto per anaerobi		

Infezioni micotiche

Nel contesto delle infezioni non minacciose per l'arto è doveroso ricordare brevemente anche le infezioni micotiche superficiali (cute ed annessi). Queste rappresentano una patologia specifica delle infezioni del piede diabetico, ma d'altro canto possono costituire un pabulum per sovrapposte infezioni batteriche. Senza addentrarci nelle più fini discussioni sui fattori di rischio e sull'eziologia delle infezioni micotiche da *Candida* spp., dermatofiti e muffe occorre sottolineare che nella popolazione diabetica circa il 25% dei soggetti presenta positività colturale per onicomicosi⁵⁵; questa percentuale si eleva ulteriormente nei diabetici anziani, così come dimostrato da noi e da altri Autori^{56,57}. In presenza di positività colturale per *Candida*, dermatofiti o muffe deve essere instaurato un adeguato trattamento antimicotico aggiuntivo. In questi casi risulta utile l'impiego di

molecole sicure e con schemi di somministrazione che non condizionino negativamente la compliance. Nelle onicomicosi per esempio, il trattamento risulta particolarmente lungo, fino a completa sostituzione della lamina. In questi casi, la nostra esperienza ci porta a preferire l'utilizzo, seppur con le dovute precauzioni, di itraconazolo in trattamento intermittente ("pulse therapy"). In tabella 5 è riportato un classico schema di terapia intermittente con itraconazolo.

Infezioni minacciose per l'arto

In questi casi è imperativo valutare l'eventuale presenza di vasculopatia, in quanto la presenza di infezione aggrava il fabbisogno di ossigeno e quindi può far precipitare l'ischemia latente in ischemia critica franca, rendendo a volte drammatica l'evoluzione di una infezione del piede inizialmente banale. Pertan-

to è nostra esperienza in attesa di completamento dell'iter diagnostico, anche con esame angiografico, favorire la perfusione tissutale mediante l'uso di iloprost, propionil-carnitina, statine e PUFA ω-3.

Le infezioni minacciose per l'arto sono quasi sempre polimicrobiche con frequentemente presenza di anaerobi e, pertanto, occorre premettere alcune considerazioni: 1) il paziente va sempre ospedalizzato; 2) la diagnostica vascolare va rapidamente eseguita; 3) lo scarico della lesione ulcerativa va rapidamente effettuato con soletta e calzatura, mai con apparecchio gessato; 4) il riposo a letto è obbligatorio; 5) va rapidamente raggiunto l'equilibrio glicometabolico; 6) va rapidamente raggiunto l'equilibrio idroelettrolitico con corretta idratazione del paziente; 7) la presenza di dolore va contrastata con l'uso di analgesici maggiori e non con FANS che potrebbero, per la concomi-

Tabella 5. Terapia sistemica dell'onicomicosi. La terapia pulsata consente un sensibile risparmio farmacologico, a tutto beneficio della compliance e della minor incidenza di reazioni avverse.

Terapia continuativa	Terapia pulsata
Itraconazolo 200 mg/die x 12 settimane	Itraconazolo 200 mg b.i.d. x 1 settimana/mese x 3-4 mesi
Terbinafina 250 mg/die x 12 settimane	

tante terapia con ACEinibitori o antibiotici potenzialmente nefrotossici, far precipitare una nefropatia incipiente fino a quel momento silente; 8) valutare l'eventuale presenza di valvulopatie cardiache per il potenziale rischio di endocardite; 9) contrastare l'eventuale quadro settico con sostegno emodinamico in quanto l'ipotensione che lo accompagna può aggravare l'ischemia; 10) la scelta della via di somministrazione della chemioterapia antibiotica deve essere quella endovenosa, in quanto permette una corretta impostazione dei tempi e dei dosaggi di somministrazione; 11) il débridement chirurgico delle lesioni appare in questo gruppo di patologie particolarmente indicato anche per una maggiore possibilità diagnostica di ricerca dell'agente causale; 12) l'eventuale interessamento osseo impone un trattamento antibiotico utilizzante chemioterapici ad elettivo tropismo osseo che, scelti in base alla loro minore tossicità, dovranno essere continuati nel trattamento domiciliare per 2-3 mesi dal momento della diagnosi; 13) è bene ricor-

Nelle infezioni minacciose per l'arto il trattamento antibiotico empirico deve coprire tutti i possibili patogeni, compresi gli anaerobi e deve esserne ripetutamente valutata l'efficacia.

dare che quadri clinici come la fascite necrotizzante sono frequenti nei pazienti diabetici defedati; 14) non è oggetto di questa trattazione, ma è esperienza anche degli Autori, che nelle infezioni minacciose per l'arto possa essere utile l'ossigenoterapia iperbarica (OTI), preferibilmente a 2,8 ATA⁵⁸.

Il protocollo terapeutico riportato in tabella 4 prevede, in rapporto all'eziologia polimicrobica ed alla gravità del quadro clinico, l'utilizzo di più antibiotici attivi sia sui Gram-positivi (teicoplanina o linezolid) che sui Gram-negativi (β -lattamine o fluorochinoloni) e sugli anaerobi (clindamicina o metronidazolo). Il protocollo di antibiotico-terapia adottato nella nostra Struttura prevede, sulla scorta delle indicazioni di altri Autori o di specifiche Linee Guida, il contemporaneo utilizzo di tre molecole, in modo da aversi una copertura garantita nei confronti di tutti i potenziali patogeni coinvolti in attesa dell'accertamento culturale.

Le proposte terapeutiche sopra esposte andranno valutate sulla scorta delle indicazioni fornite dall'antibiogramma, ma occorre precisare che una scelta ragionata anche se empirica, va sempre difesa e praticata se efficace. Quando la scelta terapeutica è condizionata dall'antibiogramma, l'indicazione terapeutica si avvarrà del chemioterapico meno tossico, più selettivo e con maggior attività valutata in base

alla MIC. La presenza di *Pseudomonas*, come già accennato nel corso della presente rassegna, non è evento frequente ma può evolvere in modo rapidamente fatale. In questo caso, agli schemi terapeutici già proposti, consigliamo di aggiungere un aminoglicoside o preferire lo schema comprendente la ticarcillina o il meropenem. In tale occasione appare opportuno utilizzare un protocollo terapeutico che escluda l'uso contemporaneo della teicoplanina, per il suo potenziale effetto nefrotossico che si sommerebbe a quello dell'aminoglicoside. In questi casi l'aggiunta di linezolid appare più prudente.

Nelle infezioni gravi da Gram positivi può essere consigliabile anche l'uso di linezolid o di quinupristin/ dalfopristin. La terapia della eventuale osteomielite deve avvalersi inizialmente di farmaci antistafilococcici, soprattutto di quelli con efficace cinetica per il tessuto osseo: lincosamidi, ma soprattutto teicoplanina o fluoroquinolonici. Per questi ultimi esiste il vantaggio di un possibile trattamento sequenziale parenterale-orale (switch therapy). La durata del trattamento deve essere, come si diceva, prolungata per almeno 60 giorni. Per le infezioni polimicrobiche dei tessuti molli il trattamento antibiotico, instaurato preferibilmente per via endovenosa, dovrà essere continuato per almeno 15 giorni, come schema polichemioterapi-

co e sequenzialmente continuato a nostro avviso per altri 15 giorni con un solo farmaco tra quelli efficaci individuati dall'antibiogramma. Le indagini colturali effettuate per rendere mirato fin dall'inizio il trattamento antibiotico andranno ripetute se la terapia instaurata risultasse inefficace.

Conclusioni

Le infezioni del piede diabetico rappresentano una frequente evenienza gravata da elevati costi sociali e sanitari. Le infezioni possono essere tanto gravi da rendere necessaria l'amputazione dell'arto o da mettere in pericolo la vita stessa del paziente. L'ospedalizzazione e l'intervento di più figure professionali è

conditio sine qua non per gestire in modo efficace questa temibile complicanza. L'intervento terapeutico deve essere rivolto sia a contrastare il processo infettivo sia al riequilibrio del quadro glicometabolico. La frequente e concomitante vasculopatia diabetica necessita di una adeguata valutazione e di eventuale terapia di rivascolarizzazione, sia endovascolare che tradizionale e, nei casi in cui ciò non è possibile, con la somministrazione di iloprost e di propionilcarnitina. Il débridement e le procedure chirurgiche, anche di amputazioni minori, nonché l'utilizzo di ortesi rappresentano elementi essenziali nella cura e nella prevenzione delle potenziali osteomieliti. Queste ultime, gravate da elevata morbilità,

sono ad alto rischio di recidiva e cronicizzazione e pertanto la loro stabilizzazione prevede un trattamento antibiotico ragionato, complesso e di lunga durata. L'età anziana dei pazienti impone la scelta di antibioticoterapie che non interferiscano sulle politerapie croniche già in atto. La terapia iperbarica rappresenta nei pazienti vasculopatici diabetici un'arma che andrebbe, ove possibile, utilizzata e mai negata. L'implementazione delle Linee Guida relative all'educazione del paziente con piede diabetico, così come indicato nella dichiarazione di Saint Vincent, permetterebbe una prevenzione migliore delle ulcerazioni e quindi delle infezioni se fossero attuate corrette norme di igiene e di scelta delle calzature. **TiM**

Bibliografia

1. **American Diabetes Association:** Diabetes 1993 Vital Statistics. ADA publication n. PMDI-VS93.
2. **Boulton AJM.** End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurol Sci* 1994; 21:S18-S22.
3. **Frykberg RG.** Diabetes foot ulcerations. In: Frykberg RG. *The high risk foot in diabetes mellitus*. Churchill-Livingstone (N.Y): 1991.
4. **Gibbons GW, Eliopoulos GM.** Infection of the diabetic foot. In: Kozac GP, Hoar CS, Rowbotam JL, et al. (Eds). *Management of Diabetic Foot Problems*, Saunders, Philadelphia, 1984.
5. **Reiber GE.** Epidemiology of the diabetic foot. In: Levin MN, O'Neal LW, Bowker JH (Eds). *The Diabetic Foot*, 5th edn, Mosby Year Book, St Louis, 1993 p.1.
6. **Gerding DN, Piziak VK, Rowbotham JL.** Saving the diabetic foot. *Patient Care* 1991; 25:84.
7. **Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al.** Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:346.
8. **Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A.** Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997; 18:716.
9. **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-521.
10. **Bild DE, Selby JV, Sinnock P, et al.** Lower extremity amputations in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 1989; 12:24.
11. **U.S. Department of Health and Human Services:** *Diabetes Surveillance*, 1991. Centers for disease Control, Atlanta, GA, 1991.
12. **Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al.** Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:790-797.
13. **Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331:854-860.
14. **Edmonds ME, Watkins PJ.** Management of the diabetic foot. In Dyck JP, Thomas PK, Lambert EH, et al: *Diabetic neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders, 1997:212.
15. **Delbridge L, Cterteko G, Fowler C, et al.** The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *Br J Surg* 1985; 72:1.
16. **Boulton AJM.** The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72:1513.
17. **Cterteko GC, Dhanendran M, Hutton WC, et al.** Vertical forces acting on the feet of diabetic patients with neuropathic ulceration. *Br J Surg* 1981; 68:608.
18. **Veves A, Murray H, Young MJ, et al.** The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 1992; 35:660.
19. **Pirart J.** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1:168.
20. **LoGerfo FW, Coffman JD.** Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: implications for foot care. *N Engl J Med* 1984;

- 311:1615.
21. **Frykberg RG, Veves A.** Diabetic Foot Infections. *Diabet Metabol Rev* 1996; 12:255.
 22. **Tilton RG, Daugherty A, Suter SP, et al.** Myocyte contraction, vascular resistance and vascular permeability after global ischemia in isolated hearts from alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 1989; 38:1484.
 23. **Banson BB, Lacy PE.** Diabetic microangiography in human toes, with emphasis on the ultrastructural change in dermal capillaries. *Am J Patol* 1964; 45:41.
 24. **Sapico FL, Bessman AN.** Diabetic foot infections. In: Frykberg RG. *The high risk foot in diabetes mellitus*. Churchill-Livingstone (NY) 1991.
 25. **Joseph WS.** Treatment of lower extremity infections in diabetics. *J Am Pod Assoc* 1992; 82:361.
 26. **Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, et al.** Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1975; 85:26.
 27. **Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ.** Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23:9.
 28. **Lipski BA, Pecoraro RE, Wheat LJ.** The diabetic foot: soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin N Am* 1990; 4:409.
 29. **Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, et al.** Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86:224.
 30. **Piaggese A.** Le infezioni nel piede diabetico. *Challenges in Medical Scienze*. Supp Dicembre 2002.
 31. **Goldstein EJC, Citron DM, Nesbit CA.** Diabetic foot infections: bacteriology and activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care* 1996; 19:638.
 32. **Day MR, Armstrong DG.** Factors associated with methicillin resistance in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36:322.
 33. **Armstrong DG, Lanthier J, Lelievre P, et al.** Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal osteomyelitis and its relationship to broad-spectrum oral antibiotics in a predominantly diabetic population. *J Foot Ankle Surg* 1995; 34:563.
 34. **West NJ.** Systemic antimicrobial treatment of foot infections in diabetic patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52:1199.
 35. **Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al.** Diabetic foot infection. *Arch Intern Med* 1986; 146:1935.
 36. **Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, et al.** Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol* 1980; 12:413.
 37. **Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, et al.** The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl. 1):s171.
 38. **Bessman AN, Sapico FL, Tabatabai M, et al.** Persistence of polymicrobial abscesses in the poorly controlled diabetic host. *Diabetes* 1986; 35:448.
 39. **Gibbons GW, Eliopoulos GM.** Infection of the diabetic foot. In: Kozac GP, Campbell DR, Frykberg RG, et al. (Eds). *Management of Diabetic Foot Problems*. Saunders, Philadelphia, 1995.
 40. **Karchemer AW, Gibbons GW.** Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Topics Infect Dis* 1994; 14:1.
 41. **Wagner WF.** The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2:64.
 42. **Tan JS, File TM.** Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Comp Ther* 1988; 14:57.
 43. **Grayson ML, Gibbons GW, Habershoaw GM, et al.** Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:683.
 44. **Cunha BA.** Diabetic foot infections. *Emerg Med* 1997; 10:115.
 45. **Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV, et al.** Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian J Pathol Microbiol* 1998; 41:437-441.
 46. **Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J.** Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999; 13:254-263.
 47. **Bridges RM Jr, Deitch EA.** Diabetic foot infections: pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 1994; 74:537.
 48. **Green RJ, Dafeo DC, Raffin TA.** Necrotizing fasciitis. *Chest* 1996; 110:219.
 49. **Cavani E, Loreti F, Pinoca F, et al.** Il ruolo della scintigrafia con ^{99m}Tc-HMPAO-leucociti nella diagnosi di osteomielite nel piede diabetico Gruppo S.I.D. "piede diabetico" Monteporzio Catone (Rm) 21-22 febbraio 2002.
 50. **Becker W.** Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Quart J Nucl Med March* 1999; 9-20.
 51. **Friedman SA, Rakow RB.** Osseous lesions of the foot in diabetic neuropathy. *Diabetes* 1971; 20:302.
 52. **Lipsky BA.** Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1318-1326.
 53. **Beltran J, Campanini DS, Knight C, et al.** The diabetic foot: magnetic resonance imaging evaluation. *Skeletal Radiol* 1990; 19:37-41.
 54. **Wang A, Weinstein D, Greenfield L, et al.** MRI and diabetic foot infections. *Magn Reson Imaging* 1990; 8:805-809.
 55. **Gupta AK, Konikov N, MacDonald P, et al.** Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139:665.
 56. **Cavani E, Pinoca F, Greco C, et al.** Piede diabetico e infezioni fungine superficiali. *Giorn Ital Diab Metab* 2002; 3:133.
 57. **Gupta AK, Humke S.** The prevalence and management of onychomycosis in diabetics patients. *Eur J Dermatol* 2000; 10:379.
 58. **Cavani E, Beruschi M, Guerra M, et al.** Utilità dell'ossigenoterapia iperbarica (O.T.I.) nel trattamento delle lesioni del piede diabetico, 15° Congresso della Società Italiana di Diabetologia, 18-22 Maggio 1994.

Glucobay[®]
A10BF01acarbose

Novità!
Dosaggio da
50mg

**Riduce l'incremento
post-prandiale della glicemia***

CardioMetabolic Care



* da Scheda Tecnica