

Le infezioni necrotizzanti dei tessuti molli negli *injecting drug users*

M. LICURSI, S. LEUZZI, F. FIUMARA, M. SOLIERA, M. GALATI, E. PIAZZESE,
G. PIRRONE, L.G. ANGIÒ

La tossicodipendenza rappresenta nei paesi industrializzati e, in misura minore, in alcuni paesi in via di sviluppo uno dei più rilevanti problemi sociali e sanitari, in relazione alla vastità del fenomeno e alle varie patologie con cui può complicarsi e che sono da correlare al tipo droga e al rituale di assunzione.

Le condizioni morbose di più frequente riscontro negli individui che fanno uso di stupefacenti per via endovenosa (*injecting drug users*, IDUs) (1) sono rappresentate dalla tromboflebite e dalla flebotrombosi, sostenute sia da reazioni aspecifiche alle sostanze di abuso, impiegate singolarmente o in associazione - ovvero, con esiti ancora più gravi, alle sostanze da taglio o da filtro (*cotton fever*) (2, 3) - sia da fatti infettivi legati alla possibile contaminazione delle sostanze stesse nei passaggi di produzione, diluizione e preparazione, nonché all'inosservanza delle più elementari regole di asepsi, ivi compresi l'utilizzo promiscuo delle siringhe e la mancata disinfezione della cute al momento dell'iniezione (4-8).

In alternativa, l'iniezione *fuorivena*, intramuscolare o sottocutanea delle droghe (*skin popping*), volontaria o per inesperienza, parziale obnubilamento, agitazione psicomotoria dei tossicodipendenti, o ancora per progressiva compromissione degli accessi venosi negli *IDUs anziani*, si può rendere responsabile della flogosi aspecifica (reazione da corpo estraneo) o infettiva dei tessuti molli in prossimità del sito d'inoculazione, sia negli arti superiori e inferiori che nella regione sopracleavare, nel tentativo, in quest'ultimo caso, di raggiungere le vene giugulari, le sottoclavari, le brachiocefaliche (*pocket shot*) (9). Un siffatto processo infettivo coinvolge generalmente il 45-50% degli IDUs osservati. Infine, l'erronea inoculazione endoarteriosa innesca l'insorgenza di arteriti, anche queste aspecifiche o infettive.

In sostanza, la puntura costituisce la rottura dell'integrità della barriera cutanea e la via d'invasione dei tessuti profondi da parte di microrganismi che contaminano le sostanze iniettate e/o i dispositivi di somministrazione o da parte di quelli della flora cutanea.

I processi infettivi rappresentano, dunque, un'importante causa di morbilità e di mortalità nei tossicomani cronici, con ripercussioni negative sulla loro sopravvivenza rispetto alla popolazione generale della stessa età, e costituiscono motivo di interesse, per i medici di Pronto Soccorso, gli internisti e gli infettivologi, ma anche per i rianimatori e i chirurghi, che non ne possono ignorare i problemi clinici, locali e sistemici, di loro specifica pertinenza.

In questo contesto, posizione preminente hanno le infezioni acute dei tessuti molli a eziologia batterica (Tab. 1), che costituiscono in assoluto la causa più frequente di ospedalizzazione degli IDUs e tra le quali le forme a impronta necrotizzante (fascite necrotizzante e gangrena gassosa) rappresentano le situazioni emergenti (10-18).

Tra le infezioni stafilococciche (19-21) riscontrabili negli IDUs, la cellulite e la piomiosite sono causate dallo *Staphylococcus aureus*, il più virulento della specie, che fa parte della normale flora microbica umana, con tasso di colonizzazione, transitoria o persistente, del 25-50% nelle per-

TABELLA 1 - INFEZIONI ACUTE DEI TESSUTI MOLLI A EZIOLOGIA BATTERICA.

Lesione o sindrome clinica	Agente infettivo
Cellulite	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Clostridium spp</i> Altri batteri
Fascite necrotizzante (nel 20-40% dei casi è associata a miosite e mionecrosi indipendentemente dall'eziologia)	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Clostridium spp</i> Batteri aerobi/anaerobi
Miosite e mionecrosi Piomiosite Miosite necrotizzante Gangrena gassosa Miosite Mionecrosi	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Clostridium spp</i> Batteri aerobi/anaerobi - non Clostridi Batteri aerobi/anaerobi - non Clostridi

sone sane e ben maggiore nei tossicodipendenti per via endovenosa, che presentano così un rischio infettivo più elevato. Esse possono complicarsi con la diffusione sistemica dell'infezione (batteriemia, sepsi ed endocardite infettiva) e, se causate da ceppi produttori delle tossine specifiche, con tossiemia, responsabile della *sindrome da shock tossico* (TSS) e della *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) con evoluzione anche fatale. Tra le tossine:

- la tossina della *sindrome da shock tossico* (TSST-1) e le enterotossine sono responsabili appunto della TSS, caratterizzata da massiva espansione clonale delle cellule T tossino-indotta per legame diretto delle tossine (superantigene) alle molecole MHC di classe II sulle APC, con elusione del normale meccanismo di processamento e presentazione dell'antigene da parte delle APC stesse; la massiva espansione clonale T determina una tempesta citochinica con rilascio di mediatori dell'infiammazione responsabili della TSS;
- le tossine esfoliative sono responsabili, invece, della SSSS, eventuale manifestazione tardiva della TSS; agiscono distruggendo i desmosomi con rottura dello strato granuloso dell'epidermide e desquamazione cutanea superficiale, comprese palme delle mani e piante dei piedi.

La TSS inizia con sintomi relativamente aspecifici di tipo simil-influenzale: vomito, diarrea, confusione, mialgie, dolori addominali; possono esservi, inoltre, febbre, ipotensione ed eritrodermia di variabile intensità con possibile estensione alle mucose (iperemia congiuntivale). L'evoluzione può essere rapida con interessamento multiorgano; tardiva la desquamazione cutanea (1-2 settimane, durante la convalescenza).

La cellulite, la fascite e la miosite necrotizzanti, infezioni di facile riscontro negli IDUs, sono causate dallo Streptococco β -emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*) (22) e costituiscono entità nosologiche distinte ovvero rappresentano - nel citato ordine - gli stadi successivi di un unico processo morboso, condizionato nella sua evoluzione, fino al quadro di TSS streptococcica, dalla produzione di esotossine pirogene A, B e C, che agiscono come superantigeni innescando l'espansione clonale dei linfociti T e il rilascio massivo di citochine con effetti sistemici devastanti (23, 24).

La cellulite streptococcica tende a interessare siti anatomici in cui il normale drenaggio linfatico è compromesso e si caratterizza per la scarsità dell'essudato e per la rapidità della diffusione sia nel tessuto cellulare lasso contiguo che nella cute sovrastante e nei tessuti profondi. In quest'ultimo caso, l'infezione, qualora coinvolga nel suo progredire le fasce superficiali e profonde che rivestono i muscoli, esita nella fascite necrotizzante (60% dei casi) (25, 26). L'esordio è acuto, con dolore intenso nella sede di infezione (che può sfociare in ipo-anestesia per necrosi dei nervi sensitivi periferici), febbre e malessere; i reperti obiettivi sono rappresentati inizialmente da lieve eritema, che progredisce entro poche ore in eritema scuro o mazzato associato a edema; manca la crepitazione da gas intratissutale.

La miosite streptococcica, infine, si caratterizza per la formazione di ascessi nei muscoli scheletrici, con scarso o nullo coinvolgimento delle fasce muscolari e della cute sovrastante nelle forme primitive.

La setticemia da Streptococco di gruppo A, in genere non isolata ma secondaria a infezioni lo-

calizzate, si associa con maggior frequenza alle condizioni morbose appena esaminate e si può rendere responsabile anche della TSS streptococcica, caratterizzata da febbre, instabilità emodinamica, insufficienza renale acuta, sindrome da distress respiratorio dell'adulto e raramente da manifestazioni cutanee, con mortalità pari al 30%. Contrariamente alla TSS stafilococcica, quella streptococcica è batteriemia.

I Clostridi (*perfringens*, *novyi* e *septicum*) si rendono responsabili di infezione acuta dei tessuti molli a impronta necrotizzante, temibile per la drammatica evolutività, con rapida diffusione locale e altrettanto rapido coinvolgimento sistemico, e per la gravità prognostica (27,28). La condizione morbosa può insorgere primariamente come cellulite anaerobica e poi progredire verso la fascite e la miosite purulenta e, quindi, verso la fascite necrotizzante con eventuale mionecrosi progressiva associata (gangrena gassosa), ovvero presentarsi fin dall'esordio con una di queste condizioni morbose, più o meno evolutive, per interessamento primitivo delle strutture miofasciali (29).

Batteri misti aerobi e anaerobi diversi dai Clostridi si possono rendere responsabili di quadri di fascite, miosite o mionecrosi analoghi a quelli sopra illustrati e riferiti a diversa eziologia (30-31).

Per completezza menzioniamo il *botulismo da ferita*, comune tra i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa e, in particolare, di *black tar heroin* (32-36). Esso si verifica allorché le spore del *Clostridium botulinum*, contaminanti la ferita da iniezione, vanno incontro nel sito di inoculazione a germinazione, trasformazione in forme vegetative e produzione di tossina botulinica, responsabile di un quadro clinico simile a quello proprio della forma alimentare (dovuta invece all'ingestione diretta della tossina preformata), ma con periodo di incubazione più lungo (circa 10 giorni) e in assenza di sintomi gastrointestinali. Il tutto è reso possibile dall'elevata resistenza al calore delle spore, a differenza della tossina botulinica che, termolabile, sarebbe facilmente inattivata dal calore impiegato per solubilizzare la droga.

Da ricordare, altresì, le infezioni localizzate e sistemiche da *Candida albicans* riscontrabili negli IDUs, da correlare verosimilmente sia all'uso di *brown heroin* iraniana che, a causa della sua scarsa solubilità, deve essere diluita nel succo di limone (o in altri solventi acidi) che favoriscono la crescita del lievito (37), sia all'abitudine di *disinfettare* l'ago con la saliva prima dell'iniezione.

Valga come esemplificazione un caso da noi osservato e trattato.

DSF, di sesso maschile e di anni 41, giunge alla nostra osservazione in quanto affetto da flemmone dell'arto superiore sinistro in IDU, il cui esordio viene fatto risalire a circa 3 giorni prima del ricovero. Nulla di particolarmente rilevante all'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota, salvo ovviamente la tossicodipendenza cronica.

All'ingresso in reparto il paziente riferisce che, a distanza di 24 ore dall'inoculazione accidentale sottocutanea di eroina a livello della fossa antecubitale dell'arto superiore sinistro, ha cominciato ad avvertire nella stessa sede intenso e ingravescente dolore urente, che si acuiva con i movimenti dell'arto e alla pressione e che si estendeva gradualmente in senso prossimale e distale. Nei tre giorni seguenti l'arto è andato aumentando di volume e la cute ha assunto un colorito purpureo; contemporaneamente, sulla faccia volare del terzo distale del braccio si è via via demarcata una chiazza di colorito grigio-verdastro ed essudante un liquido marrone e fetido. Dalla terapia medica praticata, non meglio precisata, non ha tratto alcun beneficio.

Il paziente si presenta in condizioni generali scadute e con sofferenza manifesta; è vigile e orientato, febbrile (temperatura timpanica 39°C) ed emodinamicamente instabile (PAO 80/40 mmHg; FC 110/min), tachipnoico (SatO₂ in aria ambiente 96%) e subitterico. All'esame obiettivo mirato l'arto superiore sinistro si presenta aumentato di volume in toto e ricoperto nei 2/3 distali da cute edematosa, diffusamente iperemica e a tratti mazzata, con sparse bolle contenenti essudato sieroso torbido rosso-brunastro e maleodorante. Un'area di cute necrotica - con netto vallo di demarcazione dai tessuti limitrofi macroscopicamente indenni - insiste prossimalmente alla piega del gomito; essa, irregolarmente tondeggiante, ha un diametro massimo di circa 13 cm e presenta nel suo contesto multiple soluzioni di continuo da cui fuoriesce materiale sieroso torbido, marrone e dall'odore putrido. Agevole è il rilievo, alla palpazione, di zone fluttuanti e crepitanti, particolarmente dolenti; presente il polso radiale e non apprezzabile, verosimilmente per l'imponente edema dell'avambraccio, quello ulnare. Importante è l'impotenza funzionale.

Il paziente è sottoposto a esami ematochimici di routine (valori patologici - GB 21.600/mmc; N 85%; GR 3.730.000/mmc; Hb 11,1g/dl; Ht 33%; Plt 387.000/mmc; azotemia 67 mg/dl; creatininemia 1.4 mg/dl; bilirubina totale 2,5 mg/dl; GOT 145 UI/l; GPT 93 UI/l; CPK 1780 U/l; CK-MB 75 U/l; LDH 880 U/l; VES 1^a ora 98 mm; fibrinogeno 951 mg/dl), alla radiografia diretta dell'arto superiore con presenza di bolle di gas nel contesto dei tessuti molli (Fig. 1) e all'eco-Doppler arterioso che mostra pervietà degli assi vascolari principali (Fig. 2, 3 e 4).

Praticata la profilassi antitetanica, si intraprende tempestivamente terapia antibiotica con imipenem/cilistatina ad alte dosi (4 g ev/die) e contestualmente si provvede al riequilibrio idroelettrolitico-metabolico, alla supplementazione albuminica e alla stabilizzazione emodinamica; non si esclude dal protocollo terapeutico la somministrazione di eparina a basso peso molecolare. Con la più che suggestiva ipotesi di gangrena gassosa dell'arto superiore sinistro, il paziente è sottoposto in urgenza (a 4 ore dal ricovero) a intervento chirurgico consistente in un'ampia incisione cutanea, condotta longitudinalmente sulla superficie volare e in corrispondenza del margine ulnare distale dell'arto, e nell'escarectomia (Fig. 5). Si rilevano infarcimento emorragico sottocutaneo e necrosi dei piani fasciali e si assiste alla fuoriuscita



Fig. 1 - Radiografia diretta dell'arto superiore sinistro. Presenza di bolle di gas nel contesto dei tessuti molli.

di abbondante essudato poco denso, rosso-brunastro, schiumoso per la presenza di bolle di gas e maleodorante; un suo campione viene inviato per esame microbiologico. Lo sbrigliamento del focolaio settico, con messa a piatto di numerose concamerazioni, e la necrosectomia dei tessuti aponeurotici devitalizzati permettono di esporre i sottostanti corpi muscolari, che appaiono di colore rosa opaco, simili a carne lessa, e non presentano contrattilità dopo stimolazione con elettrobisturi (Fig. 6). Si praticano lavaggio con antisettici delle zone cruentate, zaffaggio dei recessi con garza iodoformica, applicazione di pomate stimolanti la detersione e medicazione a piatto.

Fin dalla I giornata post-operatoria, in costanza di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro - da calibrare non appena possibile in base ai risultati dell'esame colturale e dell'antibiogramma - e di trattamento intensivo, il paziente è avviato alla ossigenoterapia iperbarica (HBO) con doppia seduta giornaliera. È inoltre sottoposto biquotidianamente a medicazione dell'arto, che consente di avere contezza, nei 4 giorni successivi all'operazione, dell'avanzamento in estensione e in profondità della raddomiolisi, rivelato anche dall'incremento dello specifico enzimogramma, con masse muscolari che diventano lardacee e necrotiche e i cui brandelli vengono via via rimossi, nel tentativo, vano, di ottenere la completa detersione del focolaio chirurgico.

Siffatta circostanza, in uno con l'ingravescente stato di tossicosi sistemica e di shock settico, nonché con il progressivo e rapido ulteriore deterioramento delle condizioni generali, pongono l'indicazione al trasferimento del paziente in Rianimazione e, in un tentativo estremo *quoad vitam*, all'immediato intervento di disarticolazione gleno-omeroale.

L'evoluzione del quadro clinico nelle ore seguenti è tumultuosa, nonostante le cure intensive, con peggioramento delle condizioni emodinamiche e inesorabile progressione dallo shock settico all'insufficienza multiorgano che determina l'exitus del paziente a distanza di 5 giorni dall'accesso in ospedale, appena dopo avere appreso la positività per *Clostridium perfringens* e *Candida albicans* dell'esame colturale dell'essudato prelevato nel corso dell'intervento.

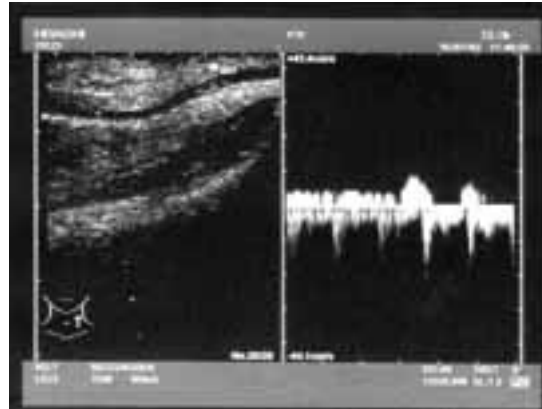


Fig. 2

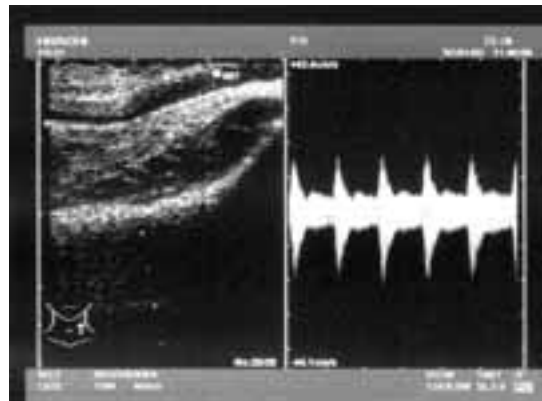


Fig. 3

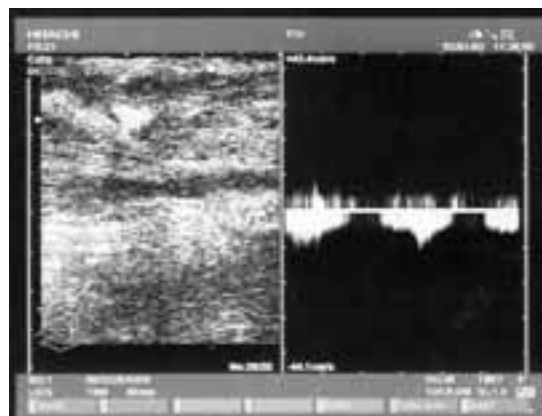


Fig. 4

Figg. 2, 3 e 4 - Eco-Doppler arterioso dell'arto superiore sinistro. L'asse vascolare principale presenta flussi sistolici.



Fig. 5 - Intervento chirurgico. Ampia incisione cutanea, condotta longitudinalmente sulla superficie volare e in corrispondenza del margine ulnare dei 2/3 distali dell'arto superiore sinistro ed escarectomia.



Fig. 6 - Intervento chirurgico. Lo sbrigliamento del focolaio settico e la necrosectomia dei tessuti aponeurotici devitalizzati permettono di esporre i sottostanti corpi muscolari, che appaiono di colore rosa opaco, simili a carne lessa.

I processi infiammatori localizzati di cute e tessuti molli, associati a tossicità sistemica, reazione leucemoide e stato di shock, suggeriscono una patogenesi tossino-mediata del quadro clinico descritto. In molti casi malgrado un'estesa valutazione microbiologica, non è possibile identificare uno specifico agente patogeno. Nella maggior parte dei restanti, in Scozia, Irlanda e Inghilterra, non si sviluppano rash o desquamazione delle palme delle mani e delle piante dei piedi (patognomonici per la TTS stafilococcica) né si isola lo *Streptococco* di gruppo A (con diagnosi di TTS stafilococcica); sono invece isolati batteri anaerobi difficili, come il *Clostridium spp*, associato talora a flora polimicrobica e responsabile di gangrena gassosa.

Quest'ultima, nota anche come mionecrosi progressiva, è un'infezione acuta dei tessuti molli indotta da Clostridi, microrganismi Gram-positivi, anaerobi obbligati e sporigeni, e in particolare da *Clostridium perfringens* (60-80%), *Clostridium novyi* (30-60%) (38-40) e *Clostridium septicum* (5-60%), meno frequentemente da *Clostridium bifementans*, *ramosum*, *histolyticum* e *sordellii* (41). L'incidenza dell'affezione è stimata attualmente tra lo 0,1 e lo 0,4/100.000 abitanti. Ha impronta necrotizzante ed è drammaticamente evolutiva (da 6 ore a 3-6 giorni), con scarsa delimitazione del processo necrotico e rapida compromissione delle condizioni cliniche, secondaria a stato tossico-settico generalizzato. Può insorgere primariamente come cellulite anaerobica (infezione localizzata al tessuto cellulare lasso sottocutaneo ed eventualmente alla cute sovrastante, in assenza di segni di tossicità sistemica) e poi progredire, per estensione secondaria alle fasce e ai gruppi muscolari sottostanti, verso fascite e miosite purulente (caratterizzate da dolore spontaneo ed elicetabile, fluttuazione e crepitio, assenza di tossicosi sistemica) e, ancora, verso la fascite necrotizzante (con dolore e crepitio nel sito d'infezione e tossicosi sistemica che, insieme a una massiccia emolisi, porta rapidamente al decesso) ovvero presentarsi come gangrena gassosa fin dall'esordio.

I Clostridi, diffusi nel terreno e nel canale alimentare e sulla cute dell'uomo e degli animali, contaminano come spore il 20% delle ferite e, trovandosi nel 20% dei casi le condizioni ottimali di anaerobiosi (con riduzione del potenziale di ossido-riduzione tissutale) (Tab. 2), si trasformano, soprattutto nei soggetti con difese immunitarie deficitarie, in forme vegetative, proliferano in loco e producono esotossine enzimatiche proteolitiche, saccarolitiche ed emolitiche, responsabili dello stato di malattia locale e sistemico, che si mantiene e progredisce in autonomia (47). Alla riduzione del potenziale redox conseguono, infatti, difetto di ossidazione dei piruvati e attivazione del ciclo di Embden-Meyerhoff; l'acidosi conseguenziale favorisce l'attivazione delle protea-

TABELLA 2 - CONDIZIONI FAVORENTI L'ANAEROBIOSI E LA RIDUZIONE DEL POTENZIALE DI OSSIDO-RIDUZIONE.

Ferite lacero-contuse estese, profonde, anfrattuose, con tessuti devitalizzati, contaminate da terriccio: da guerra - da scoppio e da proiettile - e da incidenti stradali o sul lavoro.

Ferite chirurgiche: liposuzione (42), isterectomia (43), biopsia linfonodale, interventi laparoscopici (44), scleroterapia (45), escissione di melanoma (46), confezionamento di stomia, ecc.

Lesioni cutanee croniche non traumatiche e su base ischemica per concomitanti lesioni vascolari primitive (ulcere).

Lesioni cutanee anche lievi senza comunicazione con la superficie: punture di insetto, **iniezioni fuorivena - intramuscolari o sottocutanee - di sostanza di abuso o farmaci, con formazione di ascessi e granulomi da inoculo.**

Associazione sinergica con altri batteri aerobi (*Gram-positivi: Streptococco β-emolitico di gruppo A, Staphylococcus aureus ed epidermidis, Stafilococchi coagulasi-negativi; Gram-negativi: Escherichia coli, Proteus spp, Enterobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Bacteroides fragilis, Bacteroides melanogenicus*).

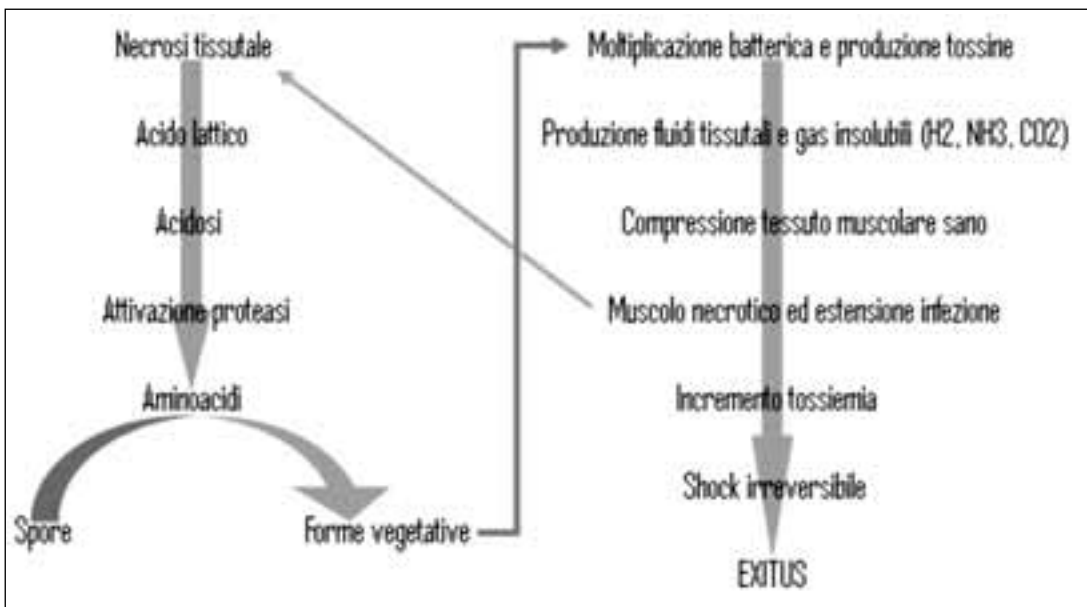


Fig. 7 - Evoluzione dell'infezione da Clostridi.

si e l'autolisi dei tessuti con idrolisi delle proteine ad aminoacidi. In tale mezzo, a differenza del sangue che non rappresenta un efficace *pabulum*, lo sviluppo e la crescita dei Clostridi sono molto agevoli, così come lo è la produzione delle specifiche esotossine enzimatiche. La produzione di gas (H_2 , NH_3 , CO_2) nel contesto delle aree devitalizzate aggrava - per la tensione prodotta - la necrosi, con ulteriore riduzione del potenziale di ossidoriduzione e del pH che, in associazione con la produzione di aminoacidi, facilita la crescita dei Clostridi e, quindi, il processo infettivo; lo scollamento tissutale provocato dai gas contribuisce alla propagazione dello stesso (Fig. 7).

Accanto alle gangrene gassose da trauma penetrante, che si verificano nell'imminenza di questo ma anche a distanza di anni per la riattivazione di spore quiescenti (gangrena latente), sono descritte forme spontanee insorgenti in tessuti normali per azione del *Clostridium septicum*, parzialmente tollerante all'ossigeno.

Come si è detto, nelle infezioni da Clostridi l'azione patogena locale e sistemica è svolta da una o più esotossine ad azione enzimatica:

1. tossina α : è una fosfolipasi C che danneggia l'integrità funzionale e strutturale delle membrane delle cellule provocandone la morte; intacca altresì le membrane dei mitocondri e ne altera il metabolismo, con accumulo di acidi organici intracellulari che concorrono alla necrosi e alla successiva disponibilità di materiale nutritivo per la proliferazione batterica. Causa danno capillare diffuso, edema e disfunzione multiorgano ed è responsabile di emo-

- lisi intravasale, distruzione di polimorfonucleati e di piastrine;
2. tossina θ o perfringolisina O: è una citolisina tiolo-attivata, che promuove la leucostasi vascolare (ostacolando l'arrivo dei polimorfonucleati nel focolaio dell'infezione), il danno endoteliale e l'ipossia tissutale regionale con aumento dell'estensione dell'ambiente anaerobio e della necrosi;
 3. tossine β , ϵ e ι : contribuiscono all'aumento della permeabilità capillare, con danneggiamento multiorgano; l'edema e la necrosi del tessuto cerebrale possono essere letali;
 4. tossine κ e μ , ad attività rispettivamente collagenasica e ialuronidasica: provocano la distruzione delle cellule di sostegno dei tessuti e impediscono la formazione di una reazione perilesionale, favorendo in tal modo la diffusione locale dell'infezione.

Dati sperimentali, che trovano riscontro in studi istopatologici, rivelano che sia la tossina α che la tossina θ sono indispensabili per l'aggregazione dei leucociti, che si verifica ai margini piuttosto che all'interno del tessuto danneggiato e concorre alla riduzione del potenziale redox.

Oltre allo *Staphylococcus aureus* e allo *Streptococcus pyogenes*, anche altri germi anaerobi, tra cui i *Bacteroides*, possono rendersi responsabili di mionecrosi progressiva (48). In qualunque caso gli isolamenti in corso di gangrena gassosa sono polimicrobici nel 50% dei casi vs il 40% di quelli monomicrobici; nel 10% dei casi non viene identificato il germe responsabile.

La fenomenologia subiettiva e obiettiva della gangrena gassosa segue un breve periodo d'incubazione, inferiore quasi sempre a 3 giorni e spesso, così come abbiamo avuto modo di verificare nel caso giunto alla nostra osservazione, inferiore a 24 ore. La sua diagnosi deve essere basata essenzialmente sul dato clinico. All'esordio e nelle prime 48-72 ore il quadro anatomo-clinico è dominato da dolore spontaneo intenso e ingravescente, dovuto a compressione dei nervi periferici sensitivi; in successione, nei casi in cui il processo necrotico coinvolge le terminazioni nervose, si sostituisce una condizione di ipo-anestesia (49). Contestualmente l'area della lesione tende ad aumentare di volume; è ricoperta da cute pallida, fredda, edematosa, umida, con vescicole sparse che, ripiene di essudato sieroso, torbido, di colorito rosso-brunastro e maleodorante, tendono a confluire in bolle. In tempi successivi il rivestimento cutaneo, teso e sottominato da un processo necrotico che interessa il tessuto cellulare lasso e le fasce, assume, per l'intensa emolisi, un colore bronzeo e, per la trombosi dei suoi vasi nutritizi, presenta aree necrotiche brunastre/nero-verdastre distribuite a carta geografica. L'acuirsi del dolore e la fluttuazione e la crepitazione - secondarie a produzione di gas di tipo fermentativo - costituiscono gli epifenomeni apprezzabili alla palpazione.

All'esplorazione chirurgica le masse muscolari interessate dal processo morboso virano progressivamente da un colore rosa opaco, pallido a causa dell'edema, a un colore rosso scuro e, infine, verde-grigiastro; si presentano friabili, di consistenza molle e, talvolta, gelatinosa o semifluida per effetto delle proteasi. Non sanguinano e non si contraggono in seguito a stimolazione con pinza da dissezione o elettrobisturi. Dal focolaio chirurgico può fuoriuscire materiale sieroso torbido, marrone, schiumoso (in quanto misto a bollicine di gas) e con odore putrido.

Alle alterazioni locali si associa, non molto tardivamente, un'eclatante compromissione generale, che si esprime nei severi sintomi e segni di uno stato tossico-settico sistemico (prostrazione, apatia, angoscia, cefalea, sensorio lucido, al più obnubilato con delirium e coma che sopraggiungono nelle fasi terminali, ipotensione, tachicardia non proporzionata alla febbre, dispnea, iperpiressia talora preceduta da brivido, subittero/ittero e anemia da emolisi) e, quindi, di uno shock ipovolemico - per squilibrio idroelettrolitico e perdita di plasma - e/o tossico-settico e infine di una *multiorgan failure* (MOF, con depressione cardiaca, insufficienza renale acuta, epatica, respiratoria e coagulopatia) ed exitus, nei casi più gravi e in mancanza di trattamento, nell'arco anche di 1-2 giorni dall'insorgenza della lesione localizzata.

Gli esami ematochimici hanno scarso interesse ai fini della diagnosi e servono al più per valutare la gravità del quadro (leucocitosi marcata con GB anche $>$ a 30.000/mm³; PCR elevata $>$ a 150 mg/dl), l'entità della raddomolisi (CPK, CK-MB, mioglobinemica, mioglobinuria, transaminasemia, LDH) e dell'emolisi (emocromo, emoglobinemica, emoglobinuria, LDH, aptoglobina, elettroliti), nonché l'insufficienza d'organo (urea, creatinina sierica, parametri emocoagulativi, conta piastrinica, emogasanalisi).

Gli esami batteriologici (colorazione di Gram per la ricerca di batteri Gram-positivi e insemnamento in terreni di coltura per aerobi e anaerobi) vanno eseguiti sugli essudati prelevati per puntura da una bolla ovvero su campioni della raccolta dal focolaio chirurgico. Si procede analo-

gamente per prelievi di tessuto necrotico. Le emocolture risultano positive soltanto nel 15-20% dei casi e rivelano sia la setticemia da Clostridi, malattia rara e mortale che si osserva dopo infezione clostridica, sia la batteriemia clostridica transitoria, relativamente frequente e non necessariamente a prognosi infausta. Quest'ultima può verificarsi in qualsiasi soggetto ospedalizzato e capita spesso di averne contezza allorché il paziente, ritornato in buona salute senza alcuna terapia, è stato addirittura dimesso. In qualunque caso, il semplice isolamento di Clostridi in qualsiasi sede, compreso il sangue, non è necessariamente indicativo di malattia grave. D'altra parte, la negatività degli esami batteriologici seriati, la cui finalità più importante è quella di ottenere un antibiogramma che consenta di adattare il trattamento antibiotico, non deve ritardare l'inizio della terapia.

Di aiuto può essere la diagnostica per immagini. La radiografia, la TC e la RMN dei tessuti molli consentono di localizzare nel loro contesto bolle di gas (presenti nel 17-55% dei casi) e raccolte ascessuali e di definire l'estensione e la profondità del processo infettivo, elementi indispensabili quando si prospetta la necessità dell'amputazione di un arto (50-53). Lo stato di pervietà dell'asse vascolare è valutato con l'ecocolor-Doppler.

La condizione morbosa in esame ha un tasso medio di mortalità del 30% (range 9-75%) (54), spesso in rapporto con una diagnosi tardiva e con una terapia intempestiva e/o inadeguata (55, 56). Nei sopravvissuti la disabilità è alta. Si intuisce, pertanto, la necessità che l'infezione venga riconosciuta fin dalla sua prima presentazione, quando ancora i sintomi sono vaghi e aspecifici, al fine di evitare con immediati e adeguati trattamenti la sua rapida diffusione locale e il coinvolgimento sistemico fino all'exitus (57, 58).

La terapia, da eseguirsi in urgenza per la gravità della patologia e l'evoluzione verso lo shock tossico-settico, è pluridisciplinare e si basa sulla combinazione di trattamento chirurgico, antibiotico e ossigenoterapia iperbarica, nonché di trattamento intensivo. Nessuno di questi approcci è primario né da considerare collaterale; è la loro integrazione che riesce a garantire, così come messo in evidenza da diverse metanalisi, una riduzione della mortalità immediata (59, 60).

La terapia chirurgica, che non dev'essere *d'embleé* mutilante, consiste nel praticare, entro le prime 4-6 ore successive al ricovero, multiple e ampie incisioni di drenaggio nella sede della lesione, con sbrigliamento ed evacuazione delle raccolte saccate di essudato e con completa asportazione dei tessuti necrotici fino a giungere in tessuto vitale (61, 62): i problemi di ricostruzione non devono limitare l'estensione del tessuto necrotico da asportare, considerato che è preferibile rimuovere più tessuto del necessario piuttosto che lasciare tessuto necrotico o infetto. Il trattamento va completato con l'irrigazione del focolaio chirurgico con perossido d'idrogeno, antisettici iodati o, in alternativa e in considerazione delle rispettive controindicazioni (embolia gassosa; estensione della necrosi) (63), con soluzione fisiologica; l'emostasi accurata, il posizionamento di drenaggi multipli e lo zaffaggio della breccia con garza iodoformica completano l'intervento, nel corso del quale sarebbe opportuno effettuare l'esame istologico estemporaneo su biopsie muscolari.

Il trattamento chirurgico deve essere inoltre progressivo: l'eventuale successivo svilupparsi di ulteriori foci d'infezione e necrosi in tessuti apparentemente indenni al primitivo approccio obbliga, infatti, a ripetere medicazioni sistematiche con asportazione dei tessuti devitalizzati fino a quando l'infezione non sia adeguatamente controllata e la necrosi arrestata con crescita di tessuto di granulazione.

In attesa dei risultati dell'antibiogramma, l'antibiotico terapia è empirica e a largo spettro (ticarcillina/acido clavulanico; ampicillina/sulbactam; imipenem/cilistatina) ovvero basata sull'impiego dell'associazione di penicillina G, cloramfenicolo e tetraciline (in alternativa piperacillina/tazobactam, metronidazolo e aminoglicoside), al fine di poter controllare le associazioni sinergiche di batteri (64). La penicillina G (20 milioni U/die ev) rimane il farmaco di scelta contro i Clostridi; considerata però la recente emergenza di ceppi resistenti, l'associazione con clindamicina sembra aver migliorato la sopravvivenza dei pazienti; il metronidazolo, il cloramfenicolo e la rifampicina possiedono efficacia equivalente.

L'impiego dell'HBO deve seguire immediatamente l'intervento chirurgico (65-70). L'analisi della letteratura è a favore della sua efficacia su mortalità e morbosità. Il confronto tra pazienti trattati soltanto con chirurgia più antibiotico terapia e pazienti trattati con chirurgia, antibiotico terapia e HBO mette in evidenza:

- nel I gruppo, una mortalità che va dal 14.8% (71) al 71% (72);
- nel II gruppo, una mortalità che va dal 13% (73, 74) al 30% (75, 72).

L'effetto benefico dell'HBO si esplica con (76, 77):

- maggiore pO₂ e aumento del potenziale redox dei tessuti che promuovono la formazione di radicali liberi;
- aumento delle capacità killer dei polimorfonucleati;
- miglioramento della rigenerazione tissutale;
- azione diretta dei radicali liberi sui microrganismi con limitate o assenti difese antiossidanti; l'effetto battericida e batteriostatico è sinergico con alcuni antibiotici.

La terapia intensiva è finalizzata a correggere gli squilibri idroelettrolitici, volemici e metabolici correlati al grave stato tossico-settico nonché a prevenire o trattare lo stato di shock e l'insufficienza multiorgano. L'ipermetabolismo va combattuto con un adeguato apporto nutrizionale (3000 kcal/die).

Riguardo al nostro caso clinico, il dato anamnestico della tossicodipendenza cronica e della via parenterale (che può significare anche *fuorivena*) abitualmente impiegata per assumere la sostanza di abuso e la condizione morbosa così come fisiopatologicamente evoluta - dopo un'incubazione di circa 24 ore dall'inoculo verosimilmente contaminante - nell'arco dei primi 3 giorni dall'esordio con sintomi sistemici (tossicosi sistemica, chiaramente evolvente verso uno stato di shock e un incipiente scompenso multiorgano, documentato anche laboratoristicamente) e locali (infiammazione a impronta necrotizzante grave e con scarsa tendenza alla delimitazione, documentata dagli indici di flogosi e di rhabdomiolisi e dalla radiografia diretta dell'arto coinvolto) ci hanno consentito di formulare la più che suggestiva ipotesi diagnostica di gangrena gassosa dell'arto superiore, la cui eziologia clostridica è emersa, anche se postuma, dall'esame colturale dell'essudato prelevato nel corso del successivo intervento.

L'opportuna valutazione dei citati elementi ci ha inoltre permesso di porre l'indicazione all'ormai convenzionale trattamento multidisciplinare (toilette chirurgica progressiva, antibioticotera- pia, HBO, terapia intensiva intesa a trattare gli stati di scompenso e a prevenirne l'ulteriore sviluppo), nel tentativo di controllare la patologia attuale. Tale trattamento si è però rivelato, alla luce delle successive emergenze (progressione distrettuale della mionecrosi e MOF), inefficace nel controllo del processo infettivo, anche con il ricorso all'intervento mutilante di disarticolazione gleno-omerale dell'arto interessato che, contando sull'efficacia della terapia integrata, si era cercata in tutti i modi di evitare.

L'epilogo è stato, fatale a distanza di 8 giorni dall'esordio della malattia e di 5 dall'ospedalizzazione del tossicomane.

In conclusione, l'occorrenza di infezioni necrotizzanti dei tessuti molli negli IDUs deve essere tenuta nella giusta considerazione dai medici che, occasionalmente o per specifiche competenze, si occupano dei tossicomani cronici; ciò al fine di pervenire, in breve tempo dall'esordio clinico, alla corretta diagnosi e al tempestivo controllo del processo morboso.

Il *management* multidisciplinare e il *timing* illustrato offrono, anche sulla base dei dati dalla letteratura internazionale, i migliori risultati in termini di sopravvivenza e di funzionalità, in quanto impediscono il rapido espandersi dell'infezione e della necrosi e il coinvolgimento sistemico ed evitano demolizioni aggressive (ad esempio, l'amputazione dell'arto colpito), indicate solo in presenza di alterazioni vascolari irrecuperabili e/o di tossicità sistemica non altrimenti dominabile e, comunque, dopo attenta e prudente valutazione del singolo caso. In sostanza sono proprio l'antibioticotera- pia e l'HBO che consentono una chirurgia *di risparmio*, ovvero, nei limiti del possibile, funzionale. Ma le loro potenzialità non devono far propendere di principio per un atteggiamento attendistico, peraltro privilegiato da alcuni Autori secondo i quali esso migliorerebbe la prognosi e diminuirebbe l'entità delle escissioni dei tessuti devitalizzati. L'una e l'altra vanno eseguite nell'immediato decorso di un intervento che in nessun caso va procrastinato.

Bibliografia

1. Brown PD, Ebricht JR. Skin and Soft Tissue Infections in Injection Drug Users. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 415-19.
2. Angus BJ, Green ST, McKinley JJ, Goldberg DJ, Frischer M. *Eikenella corrodens* septicaemia among drug injectors: a possible association with "licking wounds". *J Infect* 1994; 28: 102-3.

3. Ferguson R, Feeney C, Chirurghi VA. Enterobacter agglomerans associated cotton fever. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2381-2.
4. Brettle RP. Infection and injection drug use. *J Infect* 1992; 25: 121-31.
5. Chen JL, Fullerton KE, Flynn NM. Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 6-15.
6. Davoli M, Perucci CA, Rapiti E, Bargagli AM, D'Ippoliti D, Forastiere F, Abeni D. A persistent rise in mortality among injection drug users in Rome. 1980 through 1992; *Am J Public Health* 1997; 87: 851-3.
7. Perucci CA, Davoli M, Rapiti E, Abeni DD, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users I Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991; 81: 1307-10.
8. Brett MM, Hood J, Brazier JS, Duerden BI, Hahné SJ. Soft tissue infections caused by spore-forming bacteria in injecting drug users in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 575-82.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained illness and death among injecting-drug users - Glasgow, Scotland; Dublin, Ireland; and England, April-June 2000. *MMWR Morb Mortal Widy Rep* 2000; 49: 489-92.
10. Brandt MM, Corpron CA, Wahl WL. Necrotizing soft tissue infections: a surgical disease. *Am Surg* 2000; 66: 967-70; discussion 970-1.
11. Elliott D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 2000; 179: 361-6.
12. Fontes RA Jr, Ogilvie CM, Miclau T. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 151-8.
13. Rezza G. Infezioni ed altre cause di mortalità correlate alla tossicodipendenza. *Ann Ist Superior Sanità* 2002; 38: 297-303.
14. Stevens DL. Infezioni delle cute, dei muscoli e dei tessuti molli. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison - Principi di medicina interna*. 16° ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 849-54.
15. Urschel JD. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1999; 75: 645-9.
16. Wall DB, De Virgilio C, Black S, Klein SR. Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg* 2000; 179: 17-21.
17. Wall DB, Klein SR, Black S, De Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 227-31.
18. Zahar JR, Goveia J, Lesprit P, Brun-Buisson C. Severe soft tissue infections of the extremities in patients admitted to an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 79-82.
19. Cheng NC, Chang SC, Kuo YS, Wang JL, Tang YB. Necrotizing fasciitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resulting in death. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1107-10.
20. Lowy FD. Infezioni stafilococciche. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison - Principi di medicina interna*. 16°ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 931- 41.
21. Morgan WR, Caldwell MD, Brady JM. Necrotizing fasciitis due to amethicillin-sensitive *staphylococcus aureus* isolate harboring an enterotoxin gene cluster. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 668-71.
22. Wessels MR. Infezioni streptococciche ed enterococciche. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison - Principi di medicina interna*. 16°ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 941-50.
23. Eriksson BK, Andersson J, Holm SE, Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 1428-36.
24. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 69-78.
25. Shimizu T, Harada M, Zempo N, Sadamitsu D, Furumoto H, Uchida H, Yasui H, Ofuji R, Muto M. Non-clostridial gas gangrene due to *Streptococcus anginosus* in a diabetic patient. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 347-9.
26. Simonart T, Simonart JM, Schoutens C, Ledoux M, De Dobbeleer G. Epidemiology and etiopathogeny of necrotizing fasciitis and streptococcal shock syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 469-72.
27. Bangsberg DR, Rosen JI, Aragon T, Campbell A, Weir L, Perdreaux-Remington F. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: a molecular epidemiology investigation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 517-22.
28. Kasper DL, Madoff LC. Gangrena gassosa e altre infezioni da clostridi. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison - Principi di medicina interna*. 16° ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 965-9.
29. Cristoferi G, Fabris G, Ronconi AM, Bozza F, Gallassi GC, Bucca D, Caria GM, Duodeci S. La gangrène gazeuse. Considerations cliniques, prognostic et perspective thérapeutiques selon notre expérience. *J Chir (Paris)* 1991; 128: 243-6.
30. Bessman AN, Wagner W. Nonclostridial gas gangrene. Report of 48 cases and review of the literature. *JAMA* 1975; 233: 958-63.
31. Kasper DL. Infezioni miste da anaerobi. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison - Principi di medicina interna*. 16° ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 1072-9.

32. Abrutyn E. Botulismo. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison - Principi di medicina interna. 16° ed Milano. New York, Mac Graw-Hill 2005: 962-5.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Wound botulism. California 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 889-92.
34. Lonergan S, Rodriguez RM, Schaulis M, Navaran P. A case series of patients with black tar heroin associated necrotizing fasciitis. J Emerg Med 2004; 26: 47-50.
35. Passaro DJ, Werner SB, McGee J, Mac kenzie WR, Vugia DJ. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug user. JAMA 1998; 279: 859-63.
36. Walger P, Biniek R, Neveling M, Jacobs AH, Haupt WF, Galldiks N, Noldeu-Hoverath S, Kosinski CM, Stegel-meyer U, Schmidt S, Dohmen C, Kuhn J, Gerbershagen K, Bewermeyer H. Rapid geographical clustering of wound botulism in Germany after subcutaneous and intramuscular injection of heroin. Neurocrit Care 2007; 6:30-4.
37. Newton-John HF, Wise K, Looke DF. Role of the lemon in disseminated candidiasis of heroin abusers. Med J Aust 1984; 140: 780-1.
38. McGuigan CC, Penrice GM, Gruer L, Ahmed S, Goldberg D, Black M, Salmon JE, Hood J. Lethal outbreak of infection with Clostridium novyi type A and other spore-forming organism in Scottish injecting drug users. J Med Microbiol 2002; 51: 971-7.
39. Noone M, Tabaqchali M, Spillane JB. Clostridium novyi causing necrotising fasciitis in an injecting drug user. J Clin Pathol 2002; 55: 141-2.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Clostridium novyi and unexplained illness among injecting-drug users - Scotland, Ireland, and England, April-June 2000. MMWR Morb Mortal Widy Rep 2000; 49: 543-5.
41. Kimura AC, Higa JI, Levin RM, Simpson G, Vargas Y, Vugia DJ. Outbreak of necrotizing fasciitis due to Clostridium sordelli among black-tar heroin users. Clin Infect Dis 2004; 38: 87-91.
42. Anwar UM, Ahmad M, Sharpe DT. Necrotizing Fasciitis After Liposculpture. Aesthetic Plast Surg 2004; 28: 426-7.
43. Loscar M, Shelling G, Haller M, Polasek J, Stoll C, Kreimeier U, Finsterer U, Steitz HO, Baumeister R, Kimmig R, Grabein B, Briegel J. Group A streptococcal toxic shock syndrome with severe necrotizing fasciitis following hysterectomy - a case report. Intensive Care Med 1998; 24: 190-3.
44. Hewitt PM, Kwong Ktt, Lau WY, Chung SC, Li AK. Necrotizing fasciitis after laparoscopic surgery. Surg Endosc 1997; 11: 1032-3.
45. Chan HT, Low J, Wilson L, Harris OC, Cheng AC, Athan E. Case cluster of necrotizing fasciitis and cellulitis associated weith vein sclerotherapy. Emerg Infect Dis 2008; 14: 180-1.
66. Gibbon KL, Bewley AP. Acquired streptococcal necrotizing fasciitis following excision of malignat melanoma. Br J Dermatol 1999; 141: 717-9.
47. Galli M, Musicco M. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of HIV-1 infection. COM-CAT STUDY GROUP. AIDS 1994; 8: 1457-63.
48. Skiles MS, Covert GK, Fletcher HS. Gas-producing clostridial and nonclostridial infections. Surg Gynecol Obstet 1978; 147: 65-7.
49. Neidhardt JH. Gangrènes gazeuses et cellulites anaérobies. Rev Prat 1982; 32: 399-400, 403-7.
50. Becker M, Zbaren P, Hermans R, Becker CD, Marchal F, Kurt AM, Marré S, Rufenacht DA, Terrier F. Necrotizing fasciitis of the head and neck: role of CT in diagnosis and management. Radiology 1997; 202: 471-6.
51. Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, Conway WF, Del Schutte HJr, Byme TK. Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. J Am Coll Surg 1998; 187: 416-21.
52. Johnston C, Keogan MT. Imaging features of soft-tissue infections and other complications in drug users after direct subcutaneous injection ("skin popping"). Am J Roentgenol 2004; 182: 1195-202.
53. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR Imaging. Am J Roentgenol 1998; 17: 615-20.
54. Mathieu D, Nevière R, Lefebvre-Lebleu N, Wattel F. Les infections anaérobies des tissus mous. Ann Chir 1997; 51: 272-87.
55. Hsiao CT, Weng HH, Yuan YD, Chen CT, Chen IC. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. Am J Emerg Med 2008; 26: 170-5.
56. Lille ST, Sato TT, Engrav LH, Foy H, Jurkovich GJ. Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis. J Am Coll Surg 1996; 182: 7-11.
57. Ebright JR, Pieper B. Skin and soft tissue infections in injection drug users. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 697-712.
58. Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional upport, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. Am J Surg 1983; 145: 784-7.
59. Gordon RJ, Lowy FD. Bacteial infections in drug users. N Engl J Med 2005; 353: 1945-54.

60. Guidi ML, Proietti R, Carducci P, Megalini SI, Pelosi G. The combined use of hyperbaric oxygen, antibiotics and surgery in the treatment of gas gangrene. *Resuscitation* 1981; 9: 267-73.
 61. Hsiao GH, Chang CH, Hsiao CW, Fanchiang JH, Jee SH. Necrotizing soft tissue infections. Surgical or conservative treatment? *Dermatol Surg* 1998; 24: 243-7; discussion 247-8.
 62. Kaiser RE, Cerra FB. Progressive necrotizing surgical infections. A unified approach. *J Trauma* 1981; 21: 349-55.
 63. Saissy JM, Guignard B, Pats B, Lenoir B, Rouvier B. Risques de l'irrigation au peroxyde d'hydrogène en chirurgie de guerre. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 749-53.
 64. Fichelle A, Nimier M. Infections des parties molles par synergie bactérienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990; 9: 269-74.
 65. Baranger B, Paillet JL. Les indications chirurgicales de l'oxygénothèse hyperbare. *Chirurgia* 1990; 116: 378-83.
 66. Clark LA, Moon RE. Hyperbaric oxygen in the treatment of life-threatening soft-tissue infections. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5: 203-19.
 67. Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Bursztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery* 1995; 118: 873-8.
 68. Schweigel JF, Shim SS. A comparison of the treatment of gas gangrene with and without hyperbaric oxygen. *Surg Gynec Obst* 1973; 136: 969-70.
 69. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 2000; 89 Suppl 214: 7-36.
 70. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990; 108: 847-50.
 71. Altmeier WA, Fullen WD. Prevention and treatment of gas gangrene. *JAMA* 1971; 217: 806-13.
 72. Gibson A, Davis FM. Hyperbaric oxygen therapy in the management of *Clostridium perfringens* infections. *N Z Med J* 1986; 99: 617-20.
 73. Kofoed H, Riegels-Nielsen P. Myonecrotic gas gangrene of the extremities. *Acta Orthop Scand* 1983; 54: 220-5.
 74. Unsworth IP, Sharp PA. Gas gangrene. An 11-year review of 73 cases managed with hyperbaric oxygen. *Med J Aust* 1984; 1240: 256-60.
 75. Darke SG, King WK, Slack WK. Gas gangrene and related infection: classification, clinical features and aetiology, management and mortality. A report of 88 cases. *Br J Surg* 1977; 64: 104-12.
 76. Méchine A, Rohr S, Toti F, Aysoy C, Schneider F, Meyer C, Tempé JD, Bellocq JP. La cicatrization sous oxygénothérapie hyperbare. *Ann Chir* 1999; 53: 307-13.
 77. Wattel F, Mathiue D, Neviere R, Chagnon JL. Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des infections aiguës à germes anaérobies. *Chirurgie* 1992; 118: 615-20.
-