

LE INFEZIONI NECROTIZZANTI DEI TESSUTI MOLLI (NSTI)

Stefania Cimbanassi, Osvaldo Chiara

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le infezioni necrotizzanti dei tessuti molli (NSTI) rappresentano la forma complicata delle infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)[1,2,3]. Costituiscono una condizione a rischio per la sopravvivenza del paziente a causa della rapidità di estensione delle lesioni e della compromissione sistemica che ne deriva. La rapida evolutività delle manifestazioni cliniche è riconducibile alla produzione di tossine e molecole infiammatorie da parte degli agenti patogeni, in grado di determinare danno tissutale, ischemia e necrosi colliquativa. In particolare, l'effetto di tali tossine è costituito dalla stimolazione dei macrofagi con la conseguente produzione di TNF- α , IL-1, IL-6 [tab1]. A livello sistemico l'effetto di tali citochine è l'attivazione della risposta infiammatoria dell'organismo (SIRS), che nelle forme più gravi può evolvere in sepsi, insufficienza multiorgano (MOF), sino al decesso. A livello tissutale, la degranolazione dei neutrofili ed il rilascio di radicali dell'ossigeno determinano danno endoteliale, che congiuntamente all'attivazione delle cellule T da parte dei super-antigeni liberati dai batteri e all'attivazione del complemento inducono trombosi del microcircolo con ulteriore ischemia e danno tissutale [4,5,6]. Un ritardo nella diagnosi e nel trattamento aumentano in misura significativa la mortalità, che si stima essere del 23.5% [7].

Tab 1. Tossine batteriche e loro effetti

Batteri	Tossine	Effetti
Clostridia	α -tossine	Necrosi tissutale Insufficienza cardiocircolatoria
Streptococchi & Stafilococchi	Proteine M1, M3 Esotossine A,B,C Streptolisina O Superantigeni	Aumento dell'adesione all'endotelio e resistenza alla fagocitosi Danno endoteliale del microcircolo, edema, riduzione del flusso capillare. Stimolo per la produzione di TNF- α , IL-1, IL-6 Amplificazione della risposta infiammatoria Emesi.

In funzione del grado di compromissione sistemica dell'organismo e dell'eventuale presenza di comorbidità (es diabete, obesità) si distinguono 4 classi di gravità [tab2] [8].

Tab2. Classi di gravità in funzione di comorbidità e compromissione sistemica

Classe	Caratteristiche cliniche
I	Assenza di comorbidità e deterioramento sistemico
II	Presenza di comorbidità che possono ritardare la guarigione
III	Presenza di SIRS (febbre, tachipnea, tachicardia e/o ipotensione)
IV	Sepsi severa, con infezione a rischio per la sopravvivenza

Le NSTI possono coinvolgere, isolatamente o in combinazione, gli strati superficiali (derma, sottocute)(cellulite necrotizzante); il piano fasciale (fascite necrotizzante- NF) o le logge muscolari (miosite necrotizzante). In particolare, la NF è caratterizzata da una condizione di rapida evoluzione verso la necrosi delle strutture fasciali e perifasciali, sostenuta da infezioni in genere polimicrobiche, con principale coinvolgimento degli arti inferiori, dell'addome e del perineo. Nella maggior parte dei casi la NF è favorita dalla discontinuazione dei tegumenti dovuta a traumi penetranti, ustioni, ulcere, ascessi. La mortalità riportata in letteratura è variabile tra il 6% ed il 76% [9]. Il coinvolgimento della regione perineale e dei genitali costituisce una forma particolare di NF, nota come gangrena di Fournier. Sostenuta da germi aerobi ed anaerobi gram positivi e gram negativi è conseguente a patologia anorettale e genitourinaria. Talvolta può manifestarsi a seguito di interventi chirurgici di scleroterapia e legatura delle emorroidi, emorroidectomia ed emorroidopessi [10]. La mortalità della gangrena di Fournier è pari al 20%-50% [11].

La miosite necrotizzante rappresenta una condizione rara ma particolarmente severa di NSTI, causata nella maggior parte dei casi da varietà di Clostridium spp. Meno frequentemente è isolato lo Streptococcus pyogenes, o in seguito a traumi o danno muscolare diretto Streptococcus tipo A, Staphylococcus spp (MRSA) o germi aerobi gram-negativi.

EZIOLOGIA

Dal punto di vista microbiologico, si classificano tre tipi di NSTI. La classificazione batteriologica è importante clinicamente, poiché germi differenti possono determinare manifestazioni cliniche diverse, interessare popolazioni di pazienti dissimili ed avere implicazioni terapeutiche variabili [12].

- ✓ **Tipo 1:** *polimicrobica*, sostenuta da varietà di germi gram positivi (Staphylococcus spp, Enterococcus spp) e negativi (E.coli), oltre che da Clostridium spp. Interessa il torso e il perineo. I pazienti sono in genere anziani, affetti da comorbidità (es diabete); raramente l'anamnesi è positiva per traumi [13]. Le infezioni da Clostridium spp (*Clostridium perfringens*, *C. septicum*, *C. sordellii*), note come gangrene gassose, sono rare ma gravate da elevata mortalità, sostenuta dalla rapida evoluzione delle manifestazioni cliniche. Possono diventare sintomatiche a distanza di poche ore dall'inoculo del patogeno e tipicamente si manifestano con dolore sproporzionato rispetto all'entità delle lesioni. L'edema ligneo e la presenza di gas nei tessuti molli possono non essere riscontrabili immediatamente, così come l'isolamento del Clostridium nelle emocolture può essere difficile. Sono infezione tipiche dei soggetti tossicodipendenti [14].
- ✓ **Tipo 2:** *monomicrobica*, sostenuta da Streptococchi del gruppo A β -emolitico (GAS), isolati o in associazione con Staphylococcus spp. Interessano prevalentemente soggetti giovani, senza comorbidità, con un'anamnesi positiva per traumatismi, interventi chirurgici o abuso di droghe IV. L'aggressività delle NSTI di tipo 2 è dovuta, oltre alla liberazione dei mediatori

dell'infiammazione precedentemente menzionati, anche alla liberazione di esotossine da parte dei GAS in grado di ridurre il potere battericida dei neutrofili, limitarne la fagocitosi, e danneggiare la struttura di acido ialuronico del connettivo [15].

- ✓ **Tipo 3: *monomicrobica***, dovuta a germi gram positivi o gram negativi come Vibrio, Clostridia, Eikenella, Aeromonas. L'infezione può essere contratta attraverso soluzioni di continuo dei tegumenti o per ingestione di crostacei contaminati dai patogeni. L'andamento clinico è rapidamente evolutivo, con segni di tossicità sistemica precoci, anche in assenza di lesioni cutanee clinicamente evidenti [16].

NSTI nel paziente immunocompromesso

Nel paziente immunocompromesso (es: in terapia cortisonica, neoplastico, affetto da sindrome da immuno-deficienza, in terapia con immunosoppressori..) le manifestazioni cliniche delle NSTI possono essere atipiche, ma particolarmente aggressive. Sono tipiche la leucopenia, l'ipoglicemia, l'ipotensione. La mortalità è doppia rispetto a quella dei soggetti immunocompetenti. I patogeni possono anche essere rappresentati da miceti [17].

DIAGNOSI

La diagnosi di NSTI è inizialmente clinica, mediata dal riscontro di segni e sintomi [tab3] che evolvono tipicamente nel giro di poche ore dalla loro insorgenza. Alcuni di questi (dolore sproporzionato rispetto all'entità delle manifestazioni cutanee, edema duro, eritema, vescicole, enfisema, pallore cutaneo) sono considerati "segni forti". La loro assenza, tuttavia, non esclude la diagnosi di NSTI.

Tab 3. Segni clinici di NSTI

Dolore intenso costante
Vescicole
Necrosi cutanea
Enfisema sottocutaneo
Edema circostante a zone eritematose
Anestesia cutanea
Segni di tossicità sistemica (febbre, danno d'organo..)
Progressione delle manifestazioni nonostante antibiosi.

Laboratorio

Le alterazioni dei dati di laboratorio possono essere non specifiche. Sono stati elaborati innumerevoli punteggi al fine di facilitare la diagnosi di NSTI. Il più utilizzato è il punteggio LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis)[18][tab4]. Un punteggio LRINEC \geq 6 è dimostrato avere un valore predittivo positivo (PPV) del 92% ed un valore predittivo negativo (NPV) del 96%. Tuttavia, esso deve essere interpretato con cautela, poiché i parametri utilizzati per il calcolo possono essere modificati anche da altre cause di infiammazione sistemica dell'organismo. Il solo punteggio LRINEC non è sufficiente per la diagnosi di NSTI.

Tab 4. Punteggio LRINEC

Parametro	Punteggio
-----------	-----------

PCR mg/dL	
<150	0
≥150	4
Globuli bianchi /mm³	
<15	0
15-25	1
>25	2
Emoglobina g/dL	
<13.5	0
11-13.5	1
<11	2
Sodio, mmol/L	
≥135	0
<135	2
Creatinina, μmol/L	
≤141	0
>141	2
Glucosio, mmol/L	
≤10	0
>10	1

Il dosaggio delle CPK può essere utile per distinguere le NSTI sostenute da GAS da quelle sostenute da altri patogeni; nel primo caso, infatti le CPK raggiungono valori >600 IU/L.

Diagnostica strumentale

- ✓ **Radiologia tradizionale.** Le comuni radiografie dei segmenti corporei con segni di clinici di potenziale NSTI possono rivelare rilievi aspecifici, come ispessimento dei tessuti molli o aree radioopache. Tuttavia, possono risultare normali, anche nelle forme di NSTI avanzate. Deve essere considerato, inoltre, che la presenza di aria nei tessuti molli è un reperto raro, e praticamente assente se il patogeno è un aerobio obbligato [19].
- ✓ **Ecografia.** La diagnostica ad ultrasuoni rappresenta la metodica point-of care al letto del malato se quest'ultimo è gravemente instabile, tanto da non poter essere sottoposto a indagini più approfondite mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica. È dimostrato [20] che l'ecografia ha per le NSTI una sensibilità dell'88.2%, una specificità del 93.3%, un PPV del 95.4%, un NPV del 95.4% ed un'accuratezza del 91.9%. Sono considerati segni ecografici di NSTI l'ispessimento diffuso del sottocute e la presenza di film fluido > 4 mm di spessore lungo il piano fasciale.
- ✓ **Tomografia computerizzata (TC).** La TC possiede una sensibilità pari al 100%, una specificità del 81%, un PPV del 76% ed un NPV del 100% per la diagnosi di NSTI. Segni TC patognomonicamente rappresentati da: disomogeneità del tessuto adiposo, presenza di raccolte e gas nei tessuti molli lungo i piani fasciali, ispessimento delle fasce e mancata impregnazione di contrasto delle stesse [21]. È stato inoltre elaborato un punteggio TC [tab5] che se >6 possiede una sensibilità > 86% ed una specificità >91 % per NSTI.

Tab 5. Punteggio TC per NSTI

Segno	Punteggio
Aria nei piani fasciali	5
Edema muscolare/fasciale	4
Raccolte fluide nel sottocute	3
Linfoadenopatie	2
Edema del sottocute	1

- ✓ **Risonanza magnetica (RMN).** La RMN possiede una sensibilità del 100%, una specificità dell'86% ed un'accuratezza del 94% per la diagnosi di NSTI. Il limite di tale metodica può essere rappresentato da una sovrastima del grado di coinvolgimento delle strutture fasciali [22]. Segni patognomonici sono: ispessimento > 3 mm del piano fasciale ed abbattimento dell'intensità del segnale nelle sequenze T2-pesate; coinvolgimento esteso delle strutture fasciali, presenza di alterazioni di tre o più comparti in un'estremità [23].

Biopsia/Finger Test. La biopsia di tessuto fasciale analizzata al congelatore può rappresentare un metodo per effettuare una diagnosi rapida di NSTI [24]. Un'altra tecnica è rappresentata dal Finger test, condotto in anestesia locale, mediante un'incisione di circa 2 cm di cute e sottocute. Se l'introduzione del dito al di sotto del sottocute procura un facile scollamento dello stesso dalla fascia, oltre che la fuoriuscita di liquame maleodorante (dishwater fluid) e l'assenza di sanguinamento dalle strutture cruentate, il test è positivo e la diagnosi di NSTI certa [25].

TRATTAMENTO

Chirurgia

Le NSTI rappresentano un'emergenza chirurgica. In accordo con le linee guida WSES [3] il caposaldo del trattamento è costituito da un ampio debridement dei tessuti necrotici, unitamente ad una adeguata terapia antibiotica e al supporto delle funzioni vitali (raccomandazione 14, Grade 1C). L'incisione chirurgica deve comprendere l'area interessata dal processo infettivo (la superficie della stessa può risultare molto ampia), ed essere estesa sino ad incontrare tessuto sano e sanguinante. Nel corso dell'intervento chirurgico devono essere prelevati campioni di fluido e frammenti di tessuto da sottoporre ad esame colturale. Revisioni in camera operatoria devono essere pianificate ogni 24-48 ore, sino ad ottenere la bonifica completa dei tessuti devitalizzati. E' importante ricordare che in caso di NSTI delle estremità il controllo chirurgico della fonte settica può determinare la necessità di amputazione. In particolare, questa si rende necessaria quando vi è interessamento di una o più articolazioni. In caso di NSTI del perineo è indispensabile ottenere una diversione del transito fecale. Questa può essere effettuata mediante il confezionamento di una colostomia o ricorrendo al posizionamento di sonde rettali in grado di proteggere i tessuti molli da un'ulteriore contaminazione [26]. Le medicazioni del sito chirurgico, in attesa della chiusura definitiva, devono essere effettuate con materiali non aderenti, eventualmente imbevite di sostanze antisettiche. La copertura deve essere tale da non impedire il movimento delle articolazioni e delle estremità in toto. Una volta ottenuta la completa asportazione dei tessuti necrotici possono essere applicati i sistemi di medicazione a pressione negativa (NPWT), che facilitano la rimozione delle secrezioni favorendo la granulazione del tessuto [27]. Nel caso di superfici cruentate di modeste

dimensioni la chiusura definitiva può avvenire per sutura diretta dei margini della ferita. In caso di difetti maggiori è necessario ricorrere ad innesti cutanei o al confezionamento di lembi [28].

TERAPIA ANTIBIOTICA

Nel paziente con NSTI, non potendo avere certezza all'inizio dei patogeni responsabili, è necessario iniziare precocemente una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, in grado di coprire i germi gram-positivi, gram-negativi, aerobi ed anaerobi (raccomandazione 20, Grade 1C)[3]. Deve essere assicurata una copertura contro lo stafilocco meticillino-resistente (MRSA). In caso di riscontro di germi gram-positivi, la terapia antibiotica deve essere potenziata con farmaci ad azione anti-ribosomiale (clindamicina/linezolid). Se vi è evidenza di germi gram-negativi è necessario introdurre le tetracicline (raccomandazione 18, Grade 1C)[3]. Esami colturali devono essere ottenuti rapidamente al fine di poter impostare una terapia antibiotica mirata, effettuando una de-escalation dei farmaci entro le prime 24-48 ore (raccomandazione 21, Grade 1C).

Di seguito è indicato lo schema terapeutico suggerito dalle linee guida WSES [3] per il trattamento delle fasciti necrotizzanti e la gangrena di Fournier.

➤ **Fascite necrotizzante**

Linezolid 600 mg bid

+

Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g LD in 30' poi 16/2 g qd

o

Daptomycin 6 mg/kg qd

+

Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g LD in 30' poi 16/2 g qd

+

Clindamicina 600–900 mg qid

➤ **Gangrena di Fournier**

- **In assenza di segni di sepsi**

Piperacillina/tazobactam 4/0-5 g LD 30' poi 16/2 g qd

+

Clindamycina 600–900 mg qid

- **Con segni di sepsi**

Meropenem 1 g LD in 30' poi 1 g qid in infusion continua (3 to 6 h)

+

Linezolid 600 mg bid

OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (HBO)

L'utilizzo del HBO nei pazienti con NSTI rimane controversa [29,30]. Tuttavia, dall'analisi delle linee guida internazionali [3], la HBO deve essere presa in considerazione, dove disponibile, per il trattamento dei pazienti stabili, purché le sedute di HBO non interferiscano con l'accesso alla camera operatoria per il debridement chirurgico (raccomandazione 16, Grade 2C). I vantaggi della HBO descritti in letteratura sono riassunti in tabella 6.

Tab 6. Effetti favorevoli dell'ossigenoterapia iperbarica

Inibizione della crescita dei germi anaerobi
Riduzione della produzione di tossina da parte di Clostridium spp.
Aumento della capacità battericida dei leucociti
Effetto battericida e batteriostatico su diversi organismi
Aumento dell'efficacia dei farmaci antibiotici
Modulazione dei livelli di citochine
Riduzione dell'edema tissutale
Aumento della produzione di collagene

TERAPIA DI SUPPORTO

Nel paziente con NSTI il supporto emodinamico e metabolico deve essere aggressivo e precoce, al fine di limitare gli effetti della risposta infiammatoria dell'organismo (raccomandazione 22, Grade 1A)[3]. In corso di NSTI la perdita di fluidi dalle superfici cruentate può essere di notevole entità, così come l'ipovolemia relativa per la vasodilatazione indotta dai mediatori dell'infiammazione. Nelle fasi iniziali della rianimazione volemica è consigliato l'utilizzo dei cristalloidi. I targets emodinamici sono rappresentati da una pressione arteriosa media (MAP)>65 mmHg, da una pressione venosa centrale (CVP) 8-12 mmHg in associazione ad una saturazione di ossigeno del sangue venoso centrale (ScvO₂)>70% e da un output urinario >0.5 ml/Kg/hr [31]. Nel paziente con NSTI da Staphylococcus spp o Streptococcus spp, in caso di sepsi o shock settico è indicata la somministrazione endovenosa di immunoglobuline [32](raccomandazione 23, Grade 2C)[3], poiché queste sembrano in grado di legare le tossine prodotte dai patogeni e limitare la risposta infiammatoria.

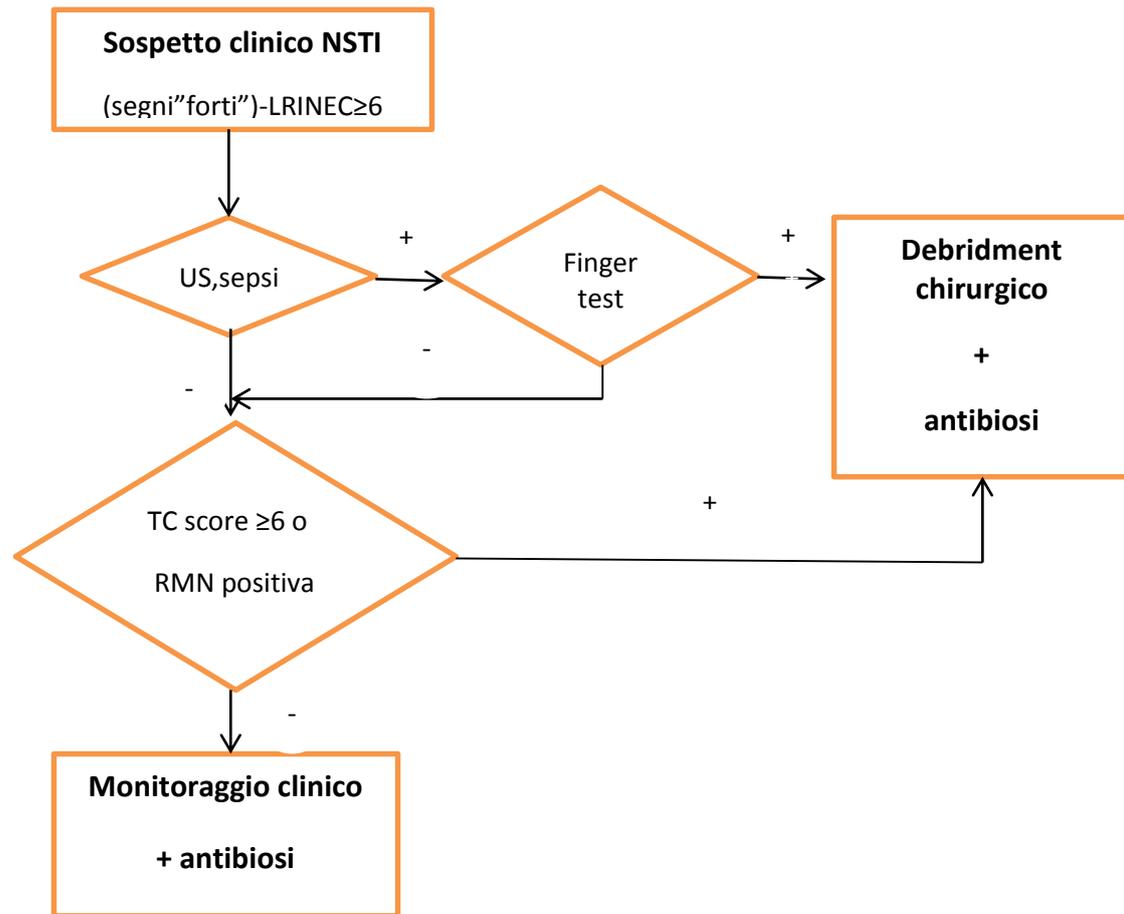
Il supporto nutrizionale deve essere iniziato precocemente (raccomandazione 24, Grade 2C)[3], al fine di contrastare il catabolismo innescato dalla risposta infiammatoria dell'organismo. L'apporto calorico suggerito è di 25 Kcal/kg/die per la prima settimana, da aumentare a 30-35kcal/kg/die nelle

settimane successive [33]. La somministrazione dei nutrienti per via enterale (NE) è da preferire, riservando la nutrizione parenterale in caso di controindicazioni o impossibilità ad effettuare la NE.

Il controllo del dolore dovuto alla NSTI o accentuato durante le manovre chirurgiche e le medicazioni deve essere controllato mediante somministrazione di morfina in associazione ad antiinfiammatori non steroidei, oltre che ad ansiolitici. L'utilizzo del gabapentin in associazione agli oppioidi risulta efficace nel controllo del dolore neuropatico conseguente ad ampio debridement dei tessuti necrotici o ad amputazione [34].

In fig 1 è riportato una proposta di algoritmo gestionale per il paziente con NSTI.

Fig 1.



Bibliografia

1. Napolitano LM: Severe soft tissue infections. Infect Dis Clin North Am 2009,23:571–591
2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005,41:1373–406.

3. Sartelli M, Malangoni MA, May KA, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World Journal of Emergency Surgery* 2014, 9:57-74
4. Hackett SP, Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *J Infect Dis* 1992, 165:879–885
5. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, et al: Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. *J Trauma Acute Care Surg* 2012, 72:560–6.
6. Naqvi GA, Malik SA, Jan W: Necrotizing fasciitis of the lower extremity: a case report and current concept of diagnosis and management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009, 17:28.
7. Hua C, Sbidian E, Hemery F, et al. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): a cohort-study. *J Am Acad Dermatol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.22015.08.054>
8. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA: Expert panel on managing skin and soft tissue infections. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52(Suppl 1):i3–17.
9. el Benjelloun B1, Souiki T, Yakla, et al: Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. *World J Emerg Surg* 2013, 8:13-16.
10. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI: Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol* 1995, 154(1):89–92.
11. McCloud JM, Doucas H, Scott AD, et al: Delayed presentation of life-threatening perineal sepsis following stapled haemorrhoidectomy: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2007, 89(3):301–302.
12. Giuliano A, Lewis F, Hadley K, et al. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.*1977; 134(1):52–57.
13. Anaya DA, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg.* 2005; 140:151–157.
14. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12(5):383–391.
15. Shiroff A, Herlitz G, Gracias V. Necrotizing soft tissue infections. *J Intensive Care Med.* 2014; 29(3):138–144.
16. Goodell K, Jordan M, Graham R, Cassidy C, Nasraway S. Rapidly advancing necrotizing fasciitis caused by *Phytobacterium (Vibrio) damsela*: a hyperaggressive variant. *Crit Care Med.* 2004;32(1):278–281.
17. Keung E, Liu X, Nuzhad A, Adams C, Ashley S, Askari R. Immunocompromised status in patients with necrotizing soft-tissue infections. *JAMA Surg.* 2013; 148(5):419–426

18. Wong C, Khin L, Heng K, et al. The LRINEC (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotising fasciitis from other soft-tissue infections. *Crit Care Med*. 2004; 32(7):1535–1541
19. Angoules AG, Kontakis G, Drakoulakis E, et al.: Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review. *Injury* 2007, 38(Suppl 5):S19–26.
20. Yen ZS, Wang HP, Ma HM, Chen SC, Chen WJ: Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med* 2002,9(12):1448–1451.
21. Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, et al: Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg* 2010, 145(5):452–455.
22. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S: Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998, 170(3):615–620.
23. Kim KT, Kim YJ, Won Lee J, et al. Can necrotizing infectious fasciitis be differentiated from nonnecrotizing infectious fasciitis with MR imaging? *Radiology* 2011, 259(3):816–824.
24. Majeski J, Majeski E: Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997, 90:1065–1068.
25. Anaya DA, Dellinger EP: Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007, 44(5):705–710.
26. Estrada O, Martinez I, Del Bas M, Salvans S, Hidalgo LA: Rectal diversion without colostomy in Fournier’s gangrene. *Tech Coloproctol* 2009, 13(2):157–159
27. Ozturk E, Ozqoc H, Yilmazlar T: The use of vacuum-assisted closure therapy in the management of Fournier’s gangrene. *Am J Surg* 2009,197:660–665.
28. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, et al.: Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, system of care, and outcomes. *Curr Probl Surg*. 2014; 51(8): 344–362
29. Massey PR, Sakran JV, Mills AM et al.: Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res*. 2012;177:146-151
30. Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, et al. Not just full of hot air: Hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect*. 2014;15(3):328-335.
31. Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013, 369(9):840–851.
32. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:1.
33. Uehara M, Plank LD, Hill GL: Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999, 27:1295–1302

34. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/ pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007; 104(6):1545–1556.