

## INFEZIONI DELL'APPARATO OSTEOARTICOLARE

### DEFINIZIONE

L'**osteomielite** è un processo infiammatorio suppurativo del midollo osseo, al quale partecipano attivamente anche l'endostio ed il periostio, mentre le trabecole ed i sistemi osteonici ne sono interessati in modo passivo con fenomeni di necrosi e di osteolisi.

L'**osteomielite cronica** rappresenta un'infezione persistente e recidivante che evolve nel giro di mesi o anni ed è caratterizzata dalla presenza di un minor grado di infiammazione, aree di tessuto osseo non più vitale (sequestrum), deposizione di tessuto osseo di neogenesi, e tratti fistolosi.

A.F. ZULLAGA et al. 2006

### TESSUTO OSSEO NORMALE RESISTENTE ALLA COLONIZZAZIONE BATTERICA

#### CAUSE D'INFEZIONE:

- TRAUMI
- CORPI ESTRANEI
- INOCULI COSPICUI
- COMPROMISSIONE DEL CIRCOLO
- TESSUTI DEVITALIZZATI

### CLASSIFICAZIONE SEC. WALDVOGEL (1970)

- EMATOGENA (> età pediatrica)
- DA CONTIGUITÀ (con o senza insuff. vascolare)
- DA INOCULAZIONE DIRETTA (traumi, interventi chirurgici)

### CLASSIFICAZIONE DI CIERNY-MADER (1984)

#### CLASSI ANATOMICHE

- Stadio 1 Osteomielite midollare
- Stadio 2 Osteomielite superficiale
- Stadio 3 Osteomielite localizzata
- Stadio 4 Osteomielite diffusa

#### CLASSI FISILOGICHE

- A ospite Normale
- B ospite Compromissione sistemica (Bs)  
Compromissione locale (Bl)
- C ospite Il trattamento può essere peggiore della malattia

### OSTEOMIELITE EMATOGENA

85% in età pediatrica

15% in età adulta

- Focolaio primario spesso ignoto (rinofaringe?)
- Spesso si ha una localizzazione vertebrale
- Fascia di età più colpita: 2-5 anni
- Focolai d'infezione: UTI, cute e tessuti molli, accessi venosi, ecc.
- Localizzazione elettiva: AAII (femore 27%; tibia 22%)
- Localizzazioni: lombare 45%, toracica 35%, cervicale 25%
- Incidenza: 1:1000-1:20000

### OSTEOMIELITE EMATOGENA

#### EZIOLOGIA

**Staphylococcus aureus** Agente eziologico più comune in tutte le età (>90% dei casi in bambini sopra i 5 anni)

**Streptococcus di gruppo B** Neonati  
**Enterobacteriaceae**

**Haemophilus influenzae** Bambini <2-3 anni

### OSTEOMIELITE EMATOGENA

#### EZIOLOGIA

**Gram-negativi** Incidenza crescente negli adulti

*E. coli*  
*Klebsiella* spp.  
*Salmonella* spp.  
*Proteus* spp.  
etc.

**P. aeruginosa** Immunodepressi, CVC, tossicodipendenti  
**Candida**  
**Aspergillus**

### OSTEOMIELITE EMATOGENA

#### CLINICA

Sintomi e segni estremamente variabili (intensità, modalità d'insorgenza): forme paucisintomatiche a quadri gravi ad andamento setticemico, con inizio brusco ed improvviso.

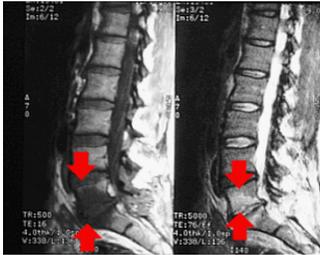
Nella forma più tipica:

febbre  
dolore localizzato  
limitazione motoria  
infiammazione locale

### OSTEOMIELITE VERTEBRALE

- Il DOLORE è il sintomo tipico
- La maggior parte dei pazienti presenta una sintomatologia che varia da 2 settimane a 2 anni prima della diagnosi
- Complicanze neurologiche

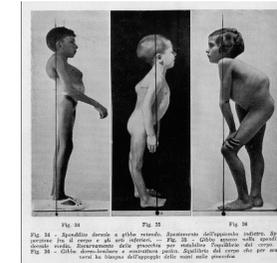
## OSTEOMIELITE VERTEBRALE



## OSTEOMIELITE TUBERCOLARE

- Nell'ambito dei casi di TB extrapolmonare l'interessamento osteoarticolare è in aumento
- La TBC osteoarticolare è più frequente nelle popolazioni immigrate
- La colonna vertebrale rappresenta il distretto maggiormente colpito (40-60%)
- Il quadro patologico comprende di solito il coinvolgimento delle porzioni contigue di due vertebre adiacenti con compromissione del corrispondente disco. L'infezione tende a diffondere nei tessuti paraspinali (ascesso freddo).

## OSTEOMIELITE TUBERCOLARE



## OSTEOMIELITE NEL TOSSICODIPENDENTE PER VIA VENOSA

- Si verifica spesso per via ematogena sia da inoculo diretto che secondaria ad embolizzazione nel corso di un'endocardite
- In altri casi l'osteomielite deriva da un focus contiguo (tromboflebite, cellulite)
- I TD sono particolarmente inclini a sviluppare un'osteomielite vertebrale (spesso cervicale)
- Eziologia forma vertebrale: Stafilococchi, Gram-negativi, Candida, *M. tuberculosis*

## OSTEOMIELITE NON EMATOGENA

### DA CONTIGUITA'

- Piede diabetico (in genere associata ad un'insufficienza vascolare e neuropatia)
- Osteomielite del calcagno in età pediatrica (punture e/o traumi)
- Osteomielite originata da ferite da puntura
- Osteomielite della mandibola nei soggetti sottoposti a terapia radiante della testa e del collo

## OSTEOMIELITE NON EMATOGENA

### DA INOCULAZIONE DIRETTA

1) **POST-TRAUMATICHE**: fratture ossee esposte. L'inoculazione di microrganismi avviene dall'esterno e varia in base al contesto ambientale in cui si è verificato l'incidente.

- 2) **POST-CHIRURGICHE**:
- Riduzione a cielo aperto di fratture
  - Craniotomie
  - Interventi ricostruttivi
  - Chirurgia discale
  - Sternotomie
  - Inserzioni protesiche

## OSTEOMIELITE NON EMATOGENA

### EZIOLOGIA

- *Staphylococcus aureus*: il più comune agente eziologico, responsabile del 60-80% dei casi;
- Stafilococchi coagulasi-negativi (es. *S. epidermidis*): più frequentemente implicati nelle infezioni di protesi;
- Streptococchi ed Enterococchi;
- *Mycobacterium tuberculosis* e micobatteri atipici;
- Anaerobi (il più frequente, *Peptostreptococcus spp.*);
- Gram-negativi (quali *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*; meno frequenti);
- Miceti (*Candida Aspergillus*)

## OSTEOMIELITE NON EMATOGENA

### EZIOLOGIA

Nella maggior parte dei casi, le infezioni sono **POLIMICROBICHE**

**S. aureus e CoNS più frequenti**  
**Cepi meticillino-resistenti**  
**in aumento**

## INFEZIONI POSTOPERATORIE IN CHIRURGIA ORTOPEDICA PROTESICA

Gli interventi di chirurgia ortopedica sono notevolmente aumentati negli ultimi due decenni:

- Incremento della chirurgia elettiva
- Incremento delle fratture secondarie ad incidenti stradali

Nello stesso tempo si è verificato un netto decremento delle infezioni postchirurgiche dovuto a vari fattori:

- Miglioramento delle condizioni ambientali delle sale operatorie
- Affinamento delle tecniche interventive
- Migliore qualità del materiale protesico
- Migliore gestione della profilassi e della terapia antibiotica

**INFEZIONI POSTOPERATORIE IN  
CHIRURGIA ORTOPEDICA PROTESICA**



1,2 + 0,5



5,9 ± 1,8

**INFEZIONI POSTOPERATORIE IN  
CHIRURGIA ORTOPEDICA PROTESICA**  
**TIPI DI INFEZIONE**

**CRITERIO CLINICO**

- ACUTA
- SUBACUTA
- CRONICA

**CRITERIO CRONOLOGICO**

- PRECOCE
- RITARDATA
- TARDIVA

**NECESSITA' DI UNA DIAGNOSI PRECOCE**

**INFEZIONI PRECOCI**  
**(1-2 mesi dall'intervento)**

- Contagio diretto durante l'intervento
- Baricentro dell'infezione nelle parti molli, secondaria colonizzazione dell'osso
- Prognosi buona, possono essere eradicati con risparmio della protesi

- S. aureus (anche MR), CoNS
- Gram-negativi

**INFEZIONI RITARDATE E TARDIVE**  
**(da 1-2 mesi a 15 anni dopo l'intervento)**

- Diffusione da focolai remoti
- Baricentro nell'osso, secondaria colonizzazione delle parti molli
- Prognosi condizionata dall'estensione del processo; possono comportare il sacrificio della protesi e possono cronicizzare

- S. aureus CoNS
- anaerobi
- E. coli

**PATOGENESI ED EZIOLOGIA**

La contaminazione delle protesi articolari può avvenire:

**Durante l'intervento:**

- S. aureus, CoNS
- Gram-negativi
- Anaerobi

**Via ematogena:**

- A seguito di batteriemia transitoria dopo:
  - manipolazioni dentali
  - Infezioni intestinali, urinarie, cutanee
  - Gram+, CA-MRSA, Gram-

**METODICHE DIAGNOSTICHE**

**NON RADIOLOGICHE:**

- Clinica (febbre, dolore, edema, fistole cutanee)
- Laboratorio (emocromo, conta leucocitaria, VES, PCR)

**RADIOLOGICHE:**

- Rx tradizionale
- Ecografia
- Medicina nucleare
- TC e RM
- Biopsia guidata

**GOLD STANDARD:**  
Esame culturale su agoaspirati o biopsie ossee.

**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
**Radiologia tradizionale**

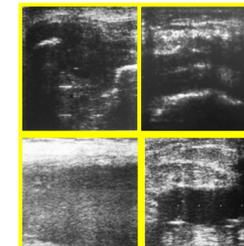
- **ALTAMENTE SPECIFICA:** I segni di infezione (osteoporosi maculare, lisi periprotetica, reazione periosteale, addensamento parti molli) se presenti sono solitamente diagnostici
- **ELEVATA INERZIA:** intervallo di negatività anche superiore ad un mese dall'esordio clinico della malattia. Di scarsa utilità nelle infezioni precoci.

**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
**ruolo della radiologia tradizionale**



**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
**Ecografia**

- Altamente sensibile
- Elevato contenuto di informazioni
- Limiti di specificità in fase precoce
- E' un imaging monocompartimentale



**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
*Scintigrafia con leucociti marcati*

- Imaging SPECIFICO
- Falsi negativi (infezioni croniche a bassa attività funzionale, interferenze terapeutiche)
- Falsi positivi (fase precoce, flogosi periprotetische non settiche, neoplasie)

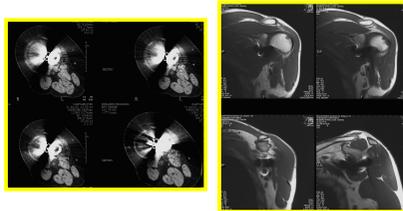


**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
**TC e RM**

- Altamente sensibili e descrittive delle lesioni flogistiche dell'osso e delle parti molli
- Limiti di specificità (fase precoce, tumori)
- Degradate dalla presenza di metallo nella sede in studio



**ARTEFATTI METALLICI TC ED RM**



**METODICHE DIAGNOSTICHE**  
**Agoaspirato guidato**

- **PRECOCI:** è la tecnica pivot per la diagnosi data la bassa specificità delle tecniche diagnostiche in questa situazione
- **RITARDATE E TARDIVE:** si associa alle tecniche di imaging per conferma diagnostica e permette l'identificazione dell'agente batterico effettore e il relativo antibiogramma

**ANTIBIOTICI-GERMI-MEZZI DI SINTESI**

- **Aderenza**
- **Biofilm**
- **Deficit di fagocitosi dei neutrofili per la presenza di ioni metallici, metacrilato monomero o polimerizzato**

**Caratteristiche dei comuni germi ortopedici**

- Diverse specie batteriche, ma *S. epidermidis*, *S. aureus* ed enterococchiVR sono i patogeni più importanti e difficili da trattare
- Il polietilene attrae *S. aureus*
- I metalli protesici sono prediletti da *S. aureus*: i prodotti di corrosione stabilizzano e fortificano la costruzione del biofilm
- Il polimetilmetacrilato aumenta le % di infezione per una combinazione di fattori legati alla superficie, all'influenza negativa sulla chemiotassi, sulla fagocitosi e sullo stato biologico dello spazio che circonda la protesi

**L'ADESIONE BATTERICA: FATTORE CHIAVE**

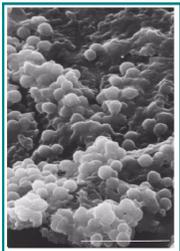
Gli impianti sono coperti da frazioni ematiche (proteine, plasma, macromolecole, eritrociti, piastrine,...)

Immediatamente dopo il loro posizionamento:  
*film condizionante*

I batteri aderiscono al *film condizionante*, alle protesi scoperte e a frammenti di tessuto osseo necrotico tramite reazioni fisico-chimiche (forze di van der Waals, equilibrio acido-base, interazioni elettrostatiche ed idrofobiche, legame proteico)

**BIOFILM**

Comunità strutturate di cellule batteriche racchiuse in una matrice polimerica (*slime*) che esse stesse producono ed aderente ad una superficie sia inerte che vivente



**CAUSE DI RESISTENZA ANTIBATTERICA NEI BIOFILM**

- Mancata penetrazione dell'antibiotico
- Fase di crescita stazionaria
- Formazione di "small colony variants":
  - Ridotta velocità di crescita
  - Diminuita produzione di esoproteine
  - Possibile persistenza intracellulare
  - Ridotta sensibilità agli aminoglicosidi

### RESISTENZA BATTERICA IN BIOFILM DI *S. epidermidis*



Senza trattamento



Dopo 72 h di  
Vancomicina + rifampicina

Dunne et al., Antimicrob Agents Chemother 1993, 37: 2522

### TERAPIA

- Debridement + terapia antibiotica per tempo indefinito (TERAPIA SOPPRESSIVA)
- Debridement + terapia antibiotica per tempo definito
- Terapia antibiotica + rimozione protesi
  - a) senza reimpianto di una nuova protesi
  - b) con reimpianto di una nuova protesi (in 1 o 2 tempi)
- Interventi demolitivi

### TERAPIA ANTIBIOTICA

Diffusibilità degli antibiotici nel tessuto osseo

BUONA	SODDISFACENTE	MEDIOCRE
Rifampicina	Cefalosporine	Penicillina
Macrolidi	Fosfomicina	Aminoglicosidi
Lincosamidi	Imipenem	
Fluorchinoloni	Vancomicina	
Teicoplanina		
Oxazolidinone		
Quinupristin-dalfopristin		

Altri: Daptomicina, oritavancina, dalbavancina, telavancina, tigeciclina.

### TERAPIA CHIRURGICA

Rimozione della protesi con sostituzione + terapia antibiotica

- Riprotesizzazione in un unico tempo
- Riprotesizzazione in due tempi con posizionamento di blocco spaziatore.

### BLOCCO SPAZIATORE

#### AZIONE MECCANICA

- RIDUCE IL SANGUINAMENTO
- EVITA IL RIEMPIMENTO CICATRIZIALE DEGLI SPAZI ARTICOLARI
- EVITA LA RETRAZIONE MUSCOLARE

#### AZIONE BIOLOGICA

- DIMISSIONE LOCALE DI ANTIBIOTICI
- 2 TEMPI = 2 OCCASIONI PER LA PULIZIA CHIRURGICA E LO STUDIO MICROBIOLOGICO

Modificato da: E. Ghisellini, Ferrara 2004

### TEST DI BATTERIOCIDIA

E STUDI DI FARMACOCINETICA

CONFERMANO COME ANTIBIOTICI DI SCELTA

NELLA MISCELA CON CEMENTO:

**VANCOMICINA 2gr** e/o **IMIPENEM-CILASTATINA 2 gr**  
(Patogeni Gram +) (Patogeni Gram -)

( per 40gr di cemento )

### OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (OTI)

- Somministrazione di ossigeno per via inalatoria a pressione più elevata di quella atmosferica
- Osteoclasti: attività metabolica 100 volte più elevata di quella degli osteociti, ma strettamente legata alla pressione parziale di ossigeno tissutale. Poiché spesso la demarcazione fra osso sano e infetto non è ben chiara, l'incremento di attività degli osteoclasti, dovuta ad OTI, facilita conseguentemente la toilette chirurgica. La somministrazione a lungo termine di OTI stimola la produzione di collagene e l'angiogenesi nell'osso infetto.
- OTI è in grado di incrementare il trasporto degli antibiotici aminoglicosidici (meccanismo di membrana strettamente ossigeno dipendente che richiede una pressione parziale di almeno 20 mmHg)

Usualmente si raccomanda l'impiego della OTI negli stadi 3B e 4B, soddisfatto il seguente criterio di OCR "persistenza di segni di osteomielite 4-6 settimane dopo toilette chirurgica e terapia antibiotica parenterale".

Il protocollo più consueto consiste di un ciclo di 30 sedute a 2.5 ATA di almeno 80' con sedute quotidiane, quindi toilette chirurgica e ripresa immediata di altre 30 sedute almeno, con concomitante terapia antibiotica. Si può prevedere ulteriore ciclo di 30 sedute se clinicamente se ne avverte la necessità.

Mader JT, et al. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orth 1999; 368-47.



### TRATTAMENTO

- MEDICO (almeno 4-6 settimane)
- CHIRURGICO ("debridement", rimozione della protesi infetta, con o senza reimpianto di una nuova protesi)
- CHIRURGICO PLASTICO
- OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA (OTI)

LAZZARINI et al., 2005; DARLEY E.S.R. et al., 2004.