

## LE INFEZIONI OSTEO-ARTICOLARI

Dr. Andrzej Krzysztofiak

Le infezioni osteoarticolari rimangono una significativa causa di morbidità nei bambini in tutto il mondo. Possono avere un impatto devastante con un alto tasso di sequele anche gravi e di lunga durata. Le infezioni invasive nei bambini sono spesso causate da microrganismi provenienti dalle vie respiratorie e pertanto la maggior parte delle infezioni osteoarticolari acute (IOA) sono il risultato di una batteriemia.

Il tipo di patogeno è solitamente correlato all'età del bambino. Nei neonati i patogeni più comuni sono *Staphylococcus aureus*, batteri gram-negativi, streptococco di gruppo B e *Candida*. Nei bambini di età inferiore ai 4 anni il numero riportato di casi di *K. kingae* associata alle IOA è notevolmente aumentato. Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) rimane il patogeno più comune responsabile delle IOA nei bambini con età superiore ai 5 anni. Lo *Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA) è diventato un problema sempre più comune in diversi paesi tra cui gli Stati Uniti.

L'*Osteomyelite acuta ematogena* (OAE) è definita come un'infezione diagnosticata entro due settimane dalla comparsa dei sintomi. L'incidenza di OAE nei bambini è 0.2-1.6/1000 bambini/anno. Circa il 50% dei casi si verifica nei primi 5 anni di vita e un pregresso trauma è presente nel 50% dei bambini. L'OAE interessa di solito le metafisi delle ossa lunghe tubolari, in considerazione della loro ricca vascolarizzazione; circa i 2/3 di tutti i casi coinvolgono il femore, la tibia o l'omero.

I patogeni traslocati in tali sedi trovano condizioni localmente favorevoli a proliferare in considerazione dell'assenza di cellule fagocitiche in questa regione dell'osso. Una volta sul posto, il microrganismo si replica provocando l'infezione. Vari fattori infiammatori, tossine batteriche e leucociti contribuiscono alla necrosi dei tessuti e alla distruzione delle trabecole e della matrice ossea. Inoltre canali vascolari vengono compressi e distrutti dal processo infiammatorio e l'ischemia risultante contribuisce alla necrosi dell'osso. Come risultato, gli antibiotici e le cellule infiammatorie non possono raggiungere questa zona "avascolare"; per tale motivo dovrebbero essere considerati l'incisione chirurgica e il drenaggio, in particolare quando è presente un ascesso osseo sub-periosteale o dei tessuti molli.

L'*Osteomyelite ematogena subacuta* (OES) è un processo infettivo caratterizzata da un esordio insidioso, moderato dolore osseo localizzato, lieve o nessuna manifestazione sistemica, risultati di laboratorio non alterati, colture ematiche spesso negative e reperto radiologico positivo. Qualsiasi processo infettivo osseo di durata maggiore di due settimane senza sintomatologia acuta può essere definito come un'osteomyelite sub-acuta. Essa è probabilmente dovuta ad un atipico rapporto ospite-patogeno. In molti casi le colture sono negative, in particolare quando viene eseguito l'agoaspirato; il drenaggio chirurgico invece può produrre colture positive dal 40% al 75% dei pazienti. L'OES nei bambini ha un decorso benigno e il trattamento raccomandato è attualmente il curettage con la biopsia e la cultura seguiti dalla terapia antibiotica mirata.

L'*Osteomyelite* viene considerata *cronica* (OC) se la durata della malattia è maggiore di 3 mesi. L'Osteomyelite cronica è definita dalla presenza di foci residui che danno origine ad episodi ricorrenti di infezione. E' quindi un'infezione persistente delle ossa e del midollo osseo, dovuta alla presenza di batteri intracellulari, che permette ai patogeni di sfuggire al sistema immunitario ed invadere le cellule ossee adiacenti. Nei paesi sviluppati, l'OC resta fortunatamente una condizione rara che generalmente esordisce dopo lesioni traumatiche aperte o come complicanza di procedure chirurgiche; può però anche derivare da altri disturbi specifici, come immunodeficienza o anemia falciforme.

L'*artrite settica* è un'infezione dello spazio articolare secondaria a diffusione ematogena di batteri nella sinovia vascolare. I tassi di artrite settica sono stimati tra 5,5 e 12 casi/100.000 bambini, con un picco di incidenza nei primi anni di vita. L'anca ed il ginocchio sono i siti più comuni di artrite settica. Per garantire una buona prognosi, il trattamento dell'artrite settica non solo richiede il riconoscimento rapido ma anche una terapia antibiotica adeguata.

La *spondilodiscite* rimane una malattia rara nei bambini, con una maggiore incidenza da 6 a 48 mesi di età. Il sospetto diagnostico deve emergere in presenza di rifiuto alla deambulazione, disturbi dell'andatura, rachialgia o talvolta dolore addominale. La patogenesi rimane controversa. Nell'infanzia la spondilodiscite rappresenta un continuum di infezioni spinali che vanno dalla discite all'osteomielite vertebrale, con associati ascessi dei tessuti molli. La forma che colpisce i neonati è la più grave manifestazione della malattia ed è spesso associata a setticemia e alla presenza di molteplici focolai infettivi. Le vertebre sono spesso gravemente danneggiate e a volte interamente distrutte con conseguente maggiore cifosi, soprattutto quando è coinvolta la colonna vertebrale toracica. Segni neurologici hanno più probabilità di verificarsi in questa fascia di età. Circa l'80% delle spondilodisciti nei neonati sono dovute allo *Staphylococcus aureus*. Gli esami di laboratorio (es. conta leucocitaria, proteina C-reattiva e la velocità di sedimentazione eritrocitaria) spesso non forniscono informazioni specifiche. L'emocoltura di solito è l'unico mezzo disponibile per definire una terapia antimicrobica, ma purtroppo è spesso negativa. Relativamente ad agoaspirato e biopsia, la letteratura riporta percentuali di successo per l'identificazione degli organismi che vanno rispettivamente da 0% a 63%. Questi interventi non sono ancora considerati come procedure diagnostiche di routine per la maggior parte degli autori a causa di rischi chirurgici e anestesiolgici.

Il successo del *trattamento delle infezioni osteoarticolari* dipende dalla scelta di una terapia antibiotica appropriata e da un'eventuale procedura chirurgica. La terapia empirica è di solito necessaria per coprire gli agenti patogeni più probabili ed è determinata soprattutto dall'età del bambino, dalla prevalenza locale di agenti infettivi specifici e dai risultati di laboratorio precoci. L'assorbimento e la penetrazione del farmaco nel tessuto osseo, nel disco intervertebrale o nella raccolta ascessuale dovrebbe essere soddisfacente. I bambini con meno di 6 mesi devono essere trattati con antibiotici che hanno un'eccellente copertura contro *S. aureus*, *S. agalactiae* e batteri gram-negativi enterici. Nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e 4 anni, la maggior parte di IOA sono dovute a *K. kingae*. In Europa ci sono pochissimi cloni di *K. Kingae* beta-lattamasi-produttrici quindi i beta-lattamici sono i farmaci di scelta, anche per le infezioni quelle dovute a *S. aureus*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*. Infine, nel caso di infezioni sostenute da MRSA la decisione di coprire empiricamente con Vancomicina, Linezolid o Daptomicina è attualmente controverso a causa dell'insorgenza di resistenze, dei costi e delle potenziali complicanze. Per la spondilodiscite non c'è accordo in letteratura per quanto riguarda la capacità dei antibiotici di penetrare nei dischi in forma attiva. La capacità dell'antibiotico di diffondere in tutte le parti del disco infatti non è influenzata solo dalla struttura vascolare e del disco, ma anche dalle proprietà del farmaco (dimensioni, solubilità e carica). In particolare, è stata discussa in letteratura l'importanza della carica dell'antibiotico poiché il nucleo polposo è ricco di glicosaminoglicani che ha una elevata carica negativa. E' stato dunque ipotizzato che gli antibiotici con cariche positive (gentamicina o vancomicina) diffondono, mentre quelli con carica negativa (penicilline e cefalosporine) hanno limitata o scarsa penetrazione.

La durata e il percorso del trattamento dipendono soprattutto dalla virulenza del patogeno, così come dalla risposta clinica e laboratoristica. Nella maggior parte delle IOA pediatriche si potrebbe passare ad antibiotici per via orale dopo 3-5 giorni di trattamento. Un approccio più cauto è probabilmente da adottare in paesi, come gli Stati Uniti, in cui l'MRSA è un patogeno comune o quando il sospetto clinico è suggestivo di una IOA causata da MSSA PVL +.

*In conclusione*, nel corso di questi ultimi anni l'uso della PCR ha cambiato in parte l'eziologia microbiologica delle infezioni osteoarticolari in età pediatrica. Più del 50% dei casi di IOA si verifica nei primi 5 anni di vita e *K. kingae* è diventato la principale causa di infezione batterica in questo gruppo di età. La presentazione clinica di *K. kingae* nelle IOA è spesso subdola ed associata alla normalità degli indici di flogosi.

Il trattamento delle IOA viene generalmente iniziato empiricamente prima dell'identificazione dell'agente eziologico. La necessità dell'intervento chirurgico dipende dal patogeno e dall'entità della IOA e dovrebbe essere considerata nei casi di IOA difficili da trattare soprattutto se dovute a MRSA o con MSSA/MRSA produttori di PVL; spesso in alcune forme di osteomielite potrebbe accelerare il processo di guarigione. Eventuali microrganismi meno virulenti, come *K. kingae*, di solito non richiedono una procedura chirurgica.

## **Bibliografia**

Peltola H, Paakkonen M. Acute Osteomyelitis in Children. *N Engl Med* 2014; 370:352-60.

Fernandez M, Carrol CL, Baker CJ. Discitis and vertebral osteomyelitis in children: an 18-year review. *Pediatrics* 2000; 105:1299-1304.

Harik NS, Smeltzer MS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 ; 8(2): 175–181.

Mallet C, Ceroni D., Litzelmann E. et al. Unusually severe case of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014, 33:1-4