

# Le infezioni osteo-articolari

*A. Krzysztofiak, Roma*

# Infezioni osteoarticolari in età pediatrica

**Dr. Andrea Krzysztofiak**

Responsabile di Alta Specializzazione  
Infettivologia Osteomuscolare

UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive  
Responsabile: **Dr. Alberto Villani**



**Bambino Gesù**  
OSPEDALE PEDIATRICO

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura  
Università degli Studi di Milano  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

**34**

Congresso Nazionale di  
**ANTIBIOTICOTERAPIA  
in età pediatrica**

Milano, 11 - 12 - 13 novembre 2015 | Centro Congressi AtaHotel Executive

Presidenti: **Prof. Nicola Principi - Prof.ssa Susanna Esposito**

# Premessa

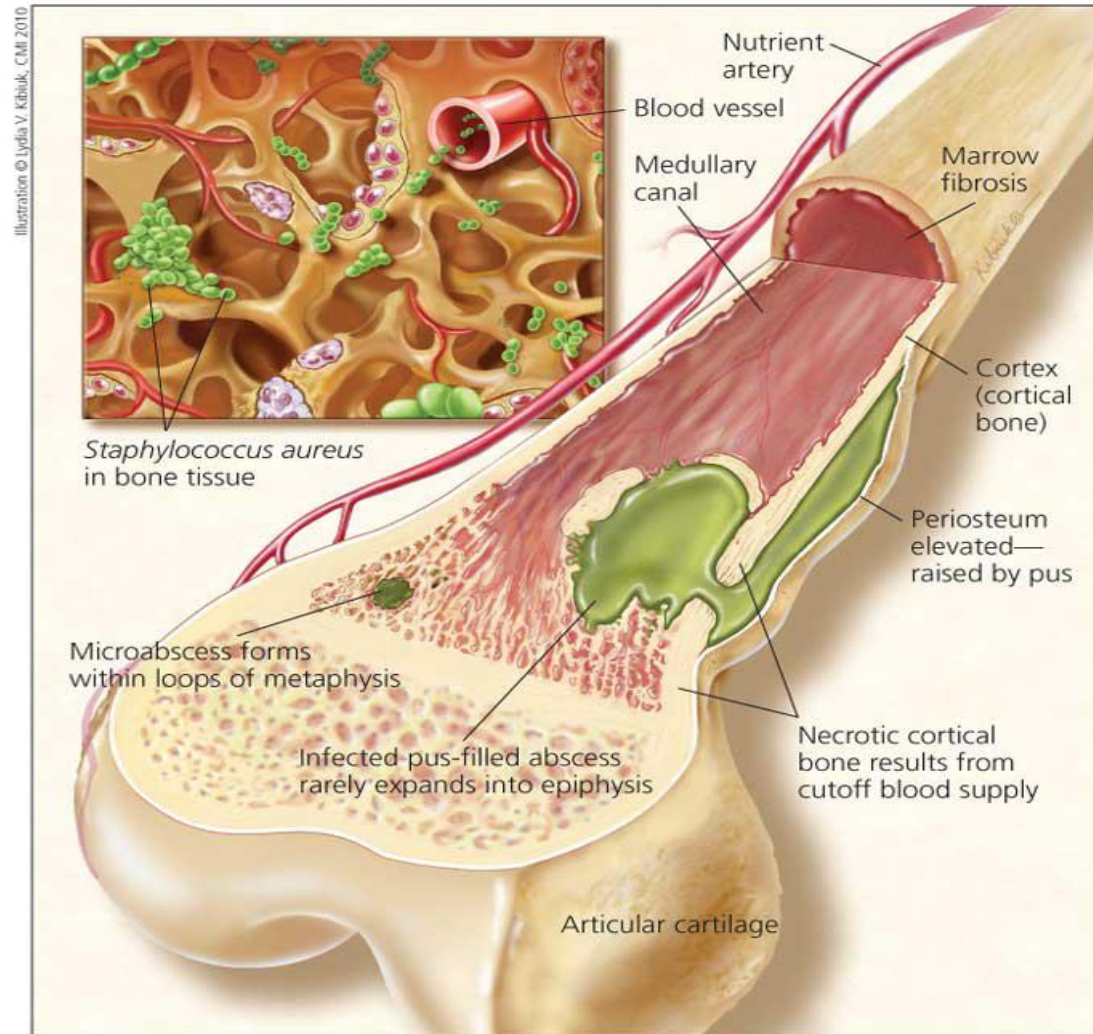
---

- Focalizzare le problematiche riguardanti l'eziologia e la terapia delle IOA in età pediatrica
- *In quanto:*
  - ✓ Le infezioni osteoarticolari sono in aumento e rimangono una significativa causa di morbilità nei bambini in tutto il mondo.
  - ✓ Possono avere un impatto devastante con un alto tasso di sequele anche gravi e di lunga durata.
  - ✓ La diagnosi tempestiva ed un trattamento adeguato rimangono sempre di primaria importanza per un buon risultato terapeutico e per ridurre al minimo gli esiti.



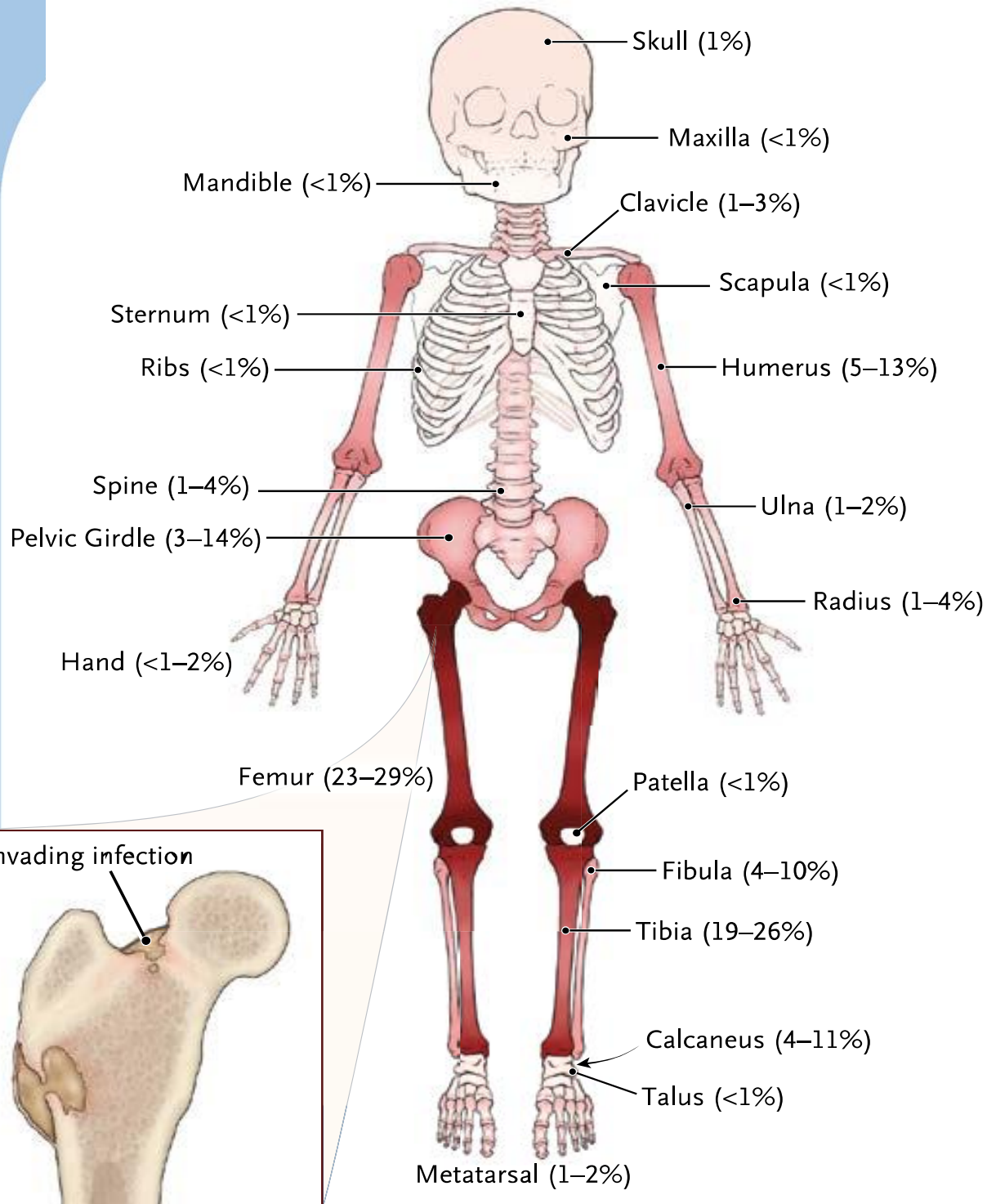
# Definizioni

- L'Osteomielite è un' infezione che interessa l'osso e la relativa cavità midollare ed è sostenuta da germi patogeni.
  - Osteomielite Acuta (<2 sett)
  - Osteomielite Subacuta (> 2 sett)
  - Osteomielite Cronica (> 4 sett)
- **Osteomielite Acuta**
  - acuta ematogena,
  - da inoculazione diretta
  - per contiguità
- **Osteomielite Cronica**
  - osteomielite cronica secondaria
  - osteomieliti croniche “ab initio”
    - Ascesso centrale di Brodie
    - Osteomielite eburneizzante di Garrè



**Figure 1** – This diagram shows hematogenous osteomyelitis of a tubular bone in a child.





## Le localizzazioni

Peltola H, N Engl J Med, 2014





# Eziologia delle IOA in età pediatrica

## Neonati

Streptococcus gr B

S. aureus

N. gonorrhoeae

N. meningitidis

Bacilli gram negative

## 5-15 anni

S. aureus +++

S. pyogenes

S. pneumoniae

## 6-48 mesi

S. pyogenes

S. aureus

S. pneumoniae

H. influenzae

## >15 anni

N. gonorrhoeae

S. aureus

Gutierrez K. Pediatr. Clin. N. Am 2005

Krogstad, P. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2009



# IOA: diagnosi eziologica

Colture negative in pazienti pediatrici con IOA

- ✓ 30 - 50% delle biopsie ossee
- ✓ 40 - 50% delle colture del liquido sinoviale
- ✓ 50 - 70% delle emocolture

Nessuna diagnosi batteriologica in circa 50% dei casi ...!

Sicuramente fonte di grande frustrazione per il clinico...!

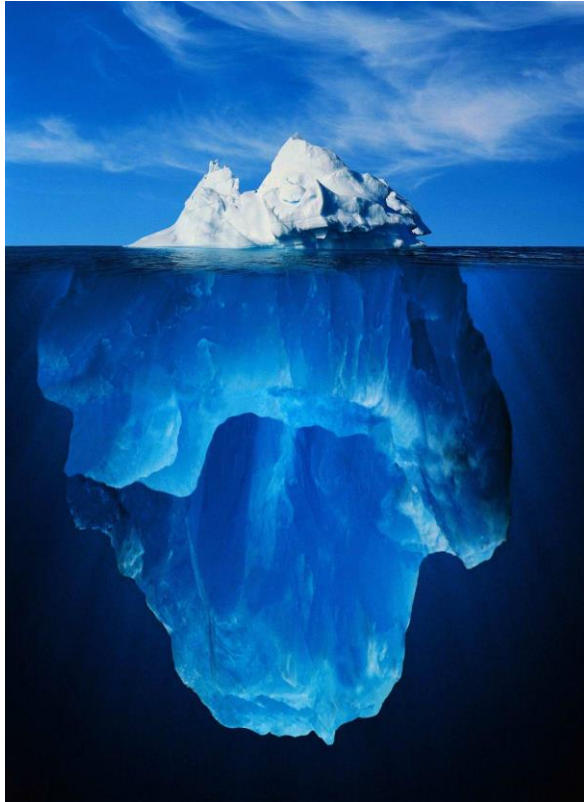


Song KM & al. JPO 2009



Bambino Gesù  
OSPEDALE PEDIATRICO

# Una visione molto povera della realtà batteriologicalica delle IOA ...



**...solo la punta di un iceberg?**





# Patogeni

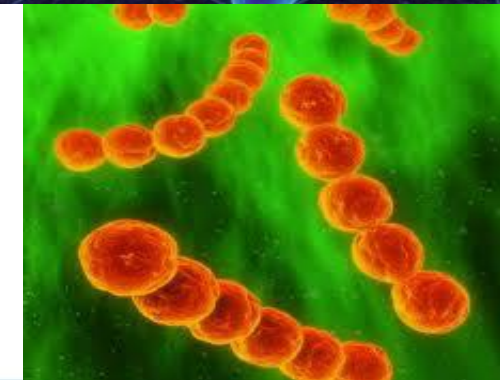
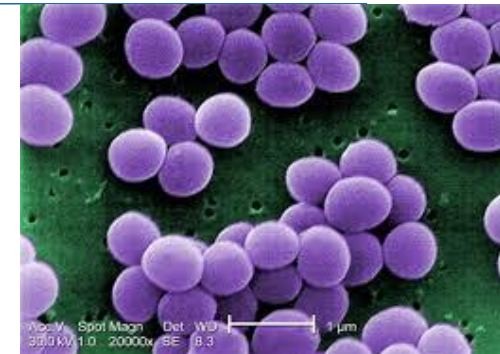
- I patogeni responsabili dipendono dall'età, comorbidità, condizione socioeconomica, stato immunitario e vaccinale.
  - Inoltre variazioni geografiche nella prevalenza della specie batterica e delle loro resistenze.

*Staphylococcus aureus* è il più comune.

*Haemophilus influenzae b (Hib)*. Le infezioni da Hib sono diminuite significativamente dopo l'avvio della vaccinazione.

- ✓ Hib va considerato nelle diagnosi differenziali nei bambini non vaccinati e nei paesi in via di sviluppo.

*Streptococcus pneumoniae* è il microrganismo responsabile nel 67% delle infezioni nei bambini HIV-positivi, mentre solo nel 10% in quelli HIV-negativi.



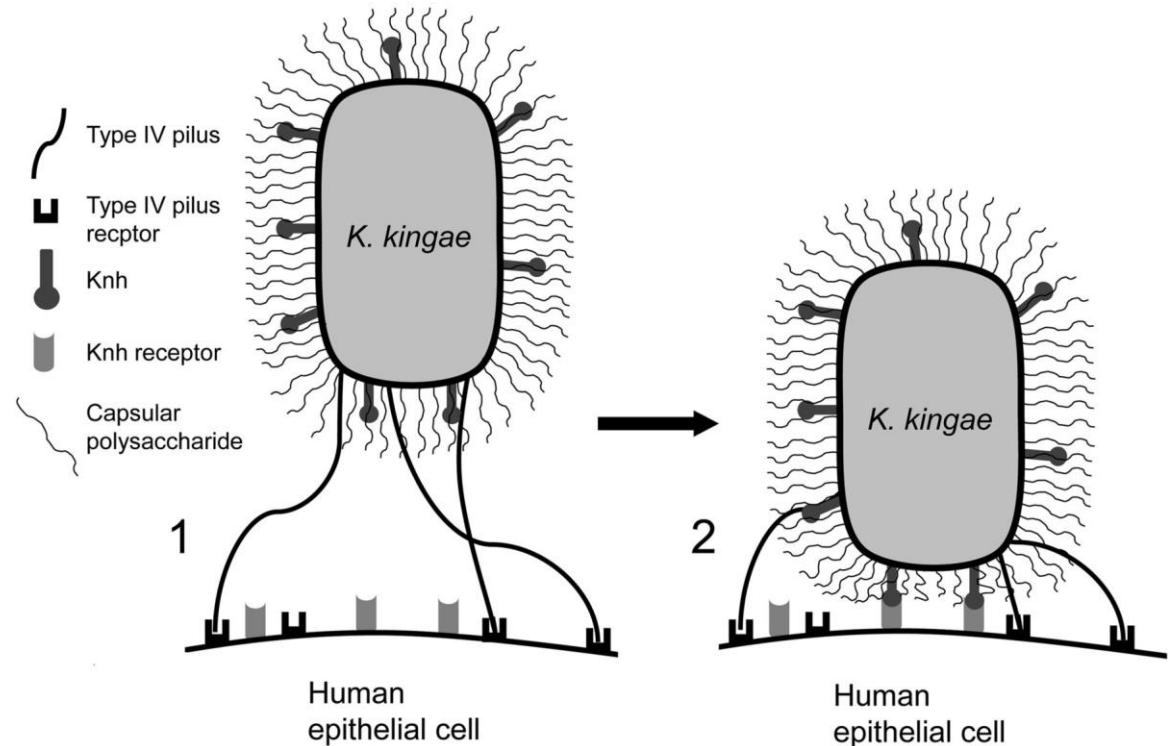
# Kingella kingae

Patogeno emergente come causa di infezioni osteoarticolari

Decorso più benigno della malattia (febbre 15% e PCR nella norma nel 39%)

Algoritmo predittivo per *Kingella kingae*:

- temperatura < 38° c
- PCR < 5 mg/dl
- GB < 14 000/mm
- VES < 50/mm



## Ospedale di Ginevra (2007-14)

3 gruppi di pazienti in base all'età

< di 6 mesi

tra 6 e 48 mesi

>4 anni



Sono state prese in considerazione tutte le forme di IOA  
(artriti, osteomieliti, osteomieliti subacute, spondilodisciti...)

Ceroni D. et al. In press



Bambino Gesù  
OSPEDALE PEDIATRICO

## Casistica delle IOA Ospedale di Ginevra (2007-14)

E questi sono stati i risultati:

### 195 casi di infezione osteoarticolare

< 6 mesi:	13 casi	(6.7%)
6-48 mesi:	117 casi	(60%)
> 4 anni:	65 casi	(33.3%)

# Eziologia batterica Ospedale di Ginevra

## Neonati

- ✓ MSSA (5)
- ✓ Strept B (2)
- ✓ S. pneumoniae (1)
- ✓ E Coli (1)
- ✓ H. influenzae (1)
- ✓ C. albicans (1)
- ✓ No germ (2)

## 6-48 mesi

- ✓ K. kingae (64)
- ✓ Sosp. K. kingae (30)
- ✓ MSSA (2)
- ✓ H. influenzae (1)
- ✓ Corynebact. (1)
- ✓ No germs (28)

## >4 anni

- ✓ MSSA (40)
- ✓ S. pyogenes (4)
- ✓ B. Burgdorferi (3)
- ✓ K. kingae (2)
- ✓ S. epidermidis (1)
- ✓ Gram - bacillus (1)
- ✓ No germs (13)

K. kingae responsabile per il 50% di tutte le IOA  
 Nei Bambini in età 6 - 48 mesi: >95%  
 22% di casi senza una diagnosi batteriologica

Ceroni D. et al. In press





# Chi è *Kingella kingae*

Coccobacillo, aerobio, gram-negativo

Appartiene al gruppo di germi **HACEK**  
(*Haemophilus*, *Actinobacillus*,  
*Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*)

E' parte della normale flora batterica dell'  
orofaringe (10% portatori sani)

Infezioni invasive riportate in letteratura

- ✓ Endocarditi
- ✓ Infezioni respiratorie
- ✓ Sepsi
- ✓ Infezioni osteoarticolari



Chometon & al. 2007,  
Ilharreborde et al. 2006  
Anderson & Ceroni, *Pediatr Res* 2015

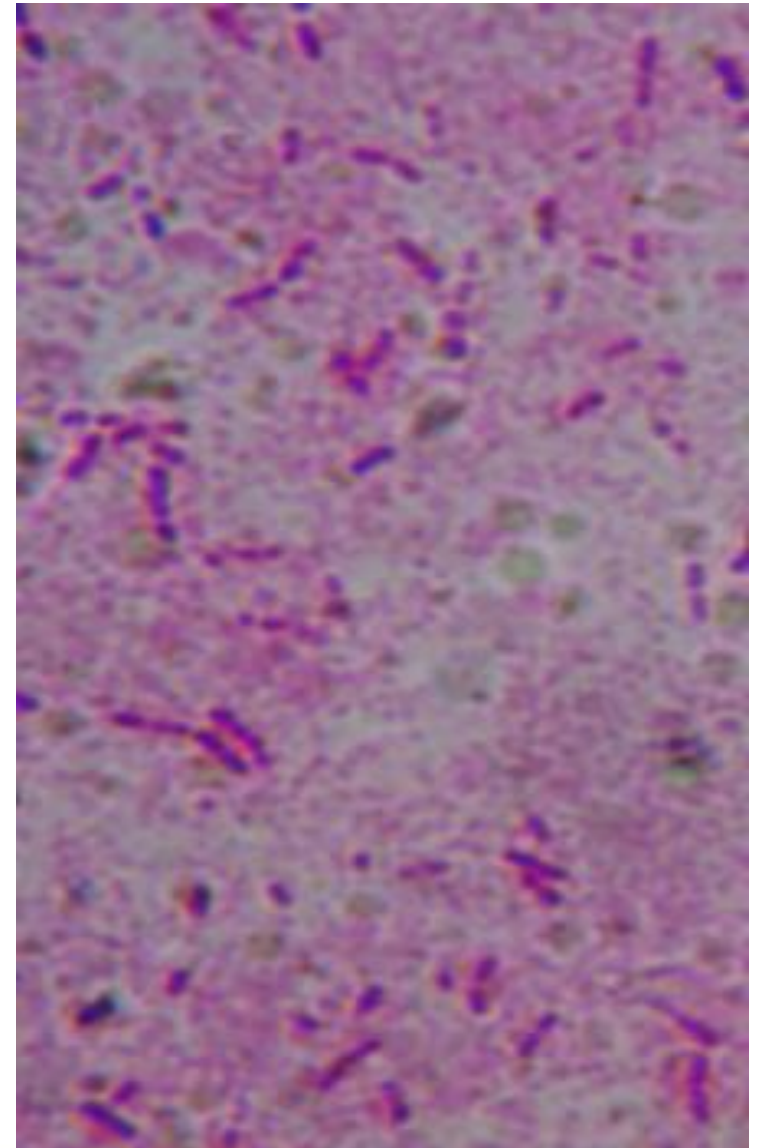


## Virulenza della *Kingella k.*

Produce una potente citotossina (RTX) responsabile di:

- ✓ Colonizzazione del tratto respiratorio
- ✓ Batteriemie
- ✓ Danno Osteoarticolare

Attualmente considerata come il più frequente micro-organismo responsabile delle infezioni osteoarticolari in bambini di età < 4 anni.



Yagupski et al. 2005  
Ceroni et al. 2010,2011



# Sfortunatamente Kingella k. viene ignorata nelle infezioni osteoarticolari...

- Microrganismo “fastidioso” difficile da coltivare nelle colture classiche
- Segni e sintomi clinici sfumati
- Blanda risposta infiammatoria
- Senza chiari segni radiologici (perfino RMN !)

Molti bambini con IOA da *Kingella kingae* possono avere esami normali !!!

**PERCHE'?**



## Ricerca *Kingella k.* su tampone faringeo e su sangue mediante metodica PCR

Tampone faringeo:

**100%** dei bambini con IOA dovute alla *Kingella kingae* avevano la PCR positiva.

Campione di sangue:

**25%** dei bambini con IOA dovuta alla *Kingella k.* avevano la PCR positiva.

Ceroni & al, Pediatrics 2013.



# Ricerca Kingella k. su tampone faringeo mediante PCR

Eseguito in maniera consecutiva su 100 b. con IOA (2008-2011)

Sensibilità	100%
Specificità	90%
Valore predittivo positivo	80%
Valore predittivo negativo	100%

La rilevazione di Kingella k. a livello del faringe fornisce la prova conclusiva che è sospettato di essere responsabile della IOA

L'assenza di Kingella k. a livello del faringe fornisce la prova conclusiva che non è responsabile per il IOA

Ceroni & al, Pediatrics 2013





# Ricerca *Kingella k.* su sangue mediante metodica PCR

Positiva solo nel 25% dei casi di IOA dovute alla *Kingella kingae*

Sensibilità	25%
Specificità	100%
Valore predittivo positivo	100%
Valore predittivo negativo	75%

Ritrovare la *K. kingae* nel sangue significa che questo microrganismo è responsabile delle IOA

Ceroni & al, Pediatrics 2013



# Kingella k. e Osteomieliti subacute

Kingella k. è probabilmente la principale causa delle osteomieliti subacute nei bambini di età compresa tra 6 m e 4 anni

90% delle osteomieliti subacute si presentano in questa età

Spyropoulou & Ceroni JPO in press



A questo punto non ci dobbiamo meravigliare se ci chiedono di fare un tampone faringeo....



... per fare diagnosi di osteomielite !!!



# Mycobacterium tuberculosis



# Mycobacterium tuberculosis

Circa **2-3% dei casi di tubercolosi** nel bambino piccolo può presentare una localizzazione osteoarticolare

La tubercolosi ossea rappresenta **il 10-15% dei casi di tubercolosi extrapolmonari** e il rachide è il distretto più colpito (50%), a seguire: anche, ginocchia, caviglie, piedi, mani, gomiti

Generalmente **la localizzazione ossea segue dopo 1-3 anni** quella polmonare e l'infezione diffonde all'osso per via ematogena

La sintomatologia è subdola e spesso c'è un consistente **ritardo diagnostico!**



# La clinica nella TB Osteoarticolare

---

**Il dolore** è il più frequente, solitamente progredisce più gradualmente rispetto alle altre forme batteriche

Dal punto di vista laboratoristico vi è una **discrepanza** tra GB e la VES; la PCR è solitamente **normale**.

Sono presenti segni di infiammazione cronica: **anemia, ipoalbuminemia, trombocitosi**.

La TB va sempre inclusa nella diagnosi differenziale

Harvey E et al. Pediatric Radiology; 2004



# Tubercolosi del rachide

Il rachide dorso-lombare è quello più frequentemente coinvolto

Le complicanze neurologiche (paraplegia di Pott's) sono tardive

Il 3% dei bambini sviluppa un gibbo severo, e i fattori di rischio sono:

- ✓ età < 10 anni,
- ✓ interessamento di 3 o più corpi vertebrali,
- ✓ localizzazione al rachide dorsale



Skeletal tuberculosis in children. Harvey E et al. Pediatric Radiology; 2004

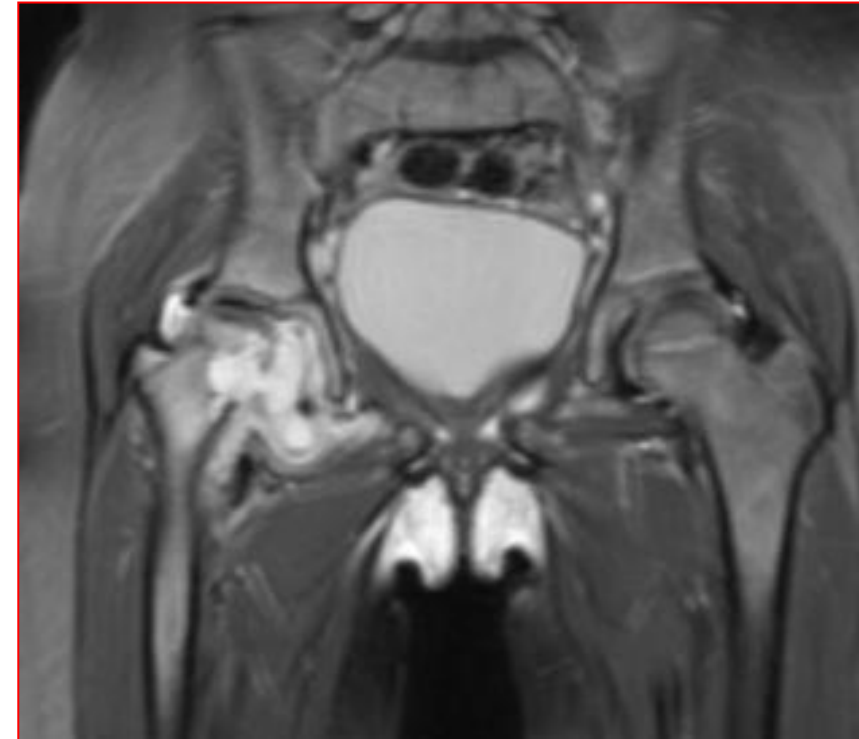


# Osteoartrite tubercolare

E' la seconda per frequenza tra le localizzazioni osteoscheletriche

Generalmente è monoarticolare e le articolazioni più coinvolte sono le anche e le ginocchia

Si differenzia dall'artrite batterica per l'interessamento pressoché costante di una delle ossa adiacenti (osteoartrite)



Harvey E et al. Pediatric Radiology; 2004



# Osteomielite tubercolare

E' molto più rara

Più frequenti le forme monofocali

Spesso non si evidenzia il focolaio di infezione primaria

I siti maggiormente coinvolti sono: il cranio, le mani, i piedi, le coste



Harvey E et al. Pediatric Radiology; 2004



## Dati di laboratorio

- Tra gli esami utili nella definizione diagnostica sono:  
Emocromo, VES, PCR ed Emocoltura.
  - **Osteomielite:** aumento dei GB nel 36%; della VES nel 91%; della PCR nel 81%
  - **Osteomielite ed artrite settica:** PCR e VES elevate nel 100%
  - Al momento la PCR è il migliore biomarcatore per il monitoraggio della risposta alla terapia.



# Le basi della terapia antimicrobica

- ✓ Spetro d'azione
- ✓ Epidemiologia locale
- ✓ Sensibilità
- ✓ Condizioni del paziente
- ✓ Farmacocinetica (biodisponibilità)
- ✓ Tossicità
- ✓ Modo di eliminazione del farmaco
- ✓ Studi clinici
- ✓ Aspetti economici



# Le basi della terapia antimicrobica: le caratteristiche del paziente

- ✓ eta'
- ✓ patologie di base
- ✓ recenti interventi chirurgici
- ✓ recenti ospedalizzazione
- ✓ viaggi
- ✓ lo stato di immunodepressione
- ✓ presenza di materiali di sintesi o protesico
- ✓ sito dell'infezione



**Table 1. Antibiotic Treatment for Acute Osteomyelitis in Children.\***

Antibiotic	Dose <i>mg/kg/day</i>	Maximal Daily Dose†	Bone Penetration‡ %	Reference
<b>Empirical treatment</b>				
First-generation cephalosporin, if prevalence of MSSA in community >90%¶	≥150 administered in 4 equal doses¶	2–4 g	6–7	Dose: Peltola et al., <sup>9</sup> Peltola et al. <sup>20</sup> ; extent of bone penetration: Tetzlaff et al. <sup>21</sup>
Antistaphylococcal penicillin (cloxacillin, flucloxacillin, dicloxacillin, nafcillin, or oxacillin), if prevalence of MSSA in community >90%	≤200 administered in 4 equal doses	8–12 g	15–17	Dose: Jagodzinski et al. <sup>8</sup> ; extent of bone penetration: Tetzlaff et al. <sup>21</sup>
Clindamycin, if prevalence of MRSA in community ≥10% and prevalence of clindamycin-resistant <i>S. aureus</i> <10%	≥40 administered in 4 equal doses	Approximately 3 g	65–78	Prevalence of microorganisms: Liu et al. <sup>14</sup> ; dose: Peltola et al., <sup>9</sup> Liu et al., <sup>14</sup> Peltola et al. <sup>20</sup> ; extent of bone penetration: Feigin et al. <sup>22</sup>
Vancomycin, if prevalence of MRSA in community ≥10% and prevalence of clindamycin-resistant <i>S. aureus</i> ≥10%	≤40 administered in 4 equal doses	Dosing adjusted according to trough level, with a target of 15 to 20 µg per milliliter	5–67	Prevalence of microorganisms: Liu et al. <sup>14</sup> ; dose: Liu et al. <sup>14</sup> ; extent of bone penetration: Landersdorfer et al. <sup>23</sup>
Linezolid, if no response to vancomycin	30 administered in 3 equal doses	1.2 g for no more than 28 days	40–51	Dose: Kaplan et al., <sup>24</sup> Chen et al. <sup>25</sup> ; extent of bone penetration: Landersdorfer et al. <sup>23</sup>
<b>Alternatives for specific agents</b>				
Ampicillin or amoxicillin for group A beta-hemolytic streptococcus, <i>Haemophilus influenzae</i> type b (beta-lactamase–negative strains), and <i>S. pneumoniae</i>	150–200 administered in 4 equal doses	Approximately 8–12 g	3–31	Dose: Peltola et al. <sup>9</sup> ; extent of bone penetration: Landersdorfer et al. <sup>23</sup>
Chloramphenicol, if safer agents not available or affordable	75 administered in 3 equal doses	2–4 g	39	Dose: Krogstad <sup>1</sup> ; extent of bone penetration: Summersgill et al. <sup>26</sup>

Peltola H. N Engl J Med 2014



# Le basi della terapia antimicrobica nelle IOA

Avere una buona sensibilità in vitro non significa che l'antibiotico sia efficace in vivo.

Altri fattori giocano un ruolo importante e sono da considerare:

- ✓ fase di crescita batterica
- ✓ farmacocinetica
- ✓ caratteristica del compartimento
- ✓ pH
- ✓ densità batterica

Molti antibiotici ( beta lattamici) sono meno efficaci dove vi è una alta densità batterica (ascessi); in tali situazioni curettage chirurgico spesso diventa indispensabile

Zimmerli W, 2014



# Terapie delle IOA e produzione citochine

J Orthop Sci (2006) 11:370–374  
DOI 10.1007/s00776-006-1026-9

JOURNAL OF  
ORTHOPAEDIC SCIENCE  
© The Japanese Orthopaedic Association

## *Original article*

### **Interleukin-1, interleukin-6, and interleukin-10 responses after antibiotic treatment in experimental chronic *Staphylococcus aureus* osteomyelitis**

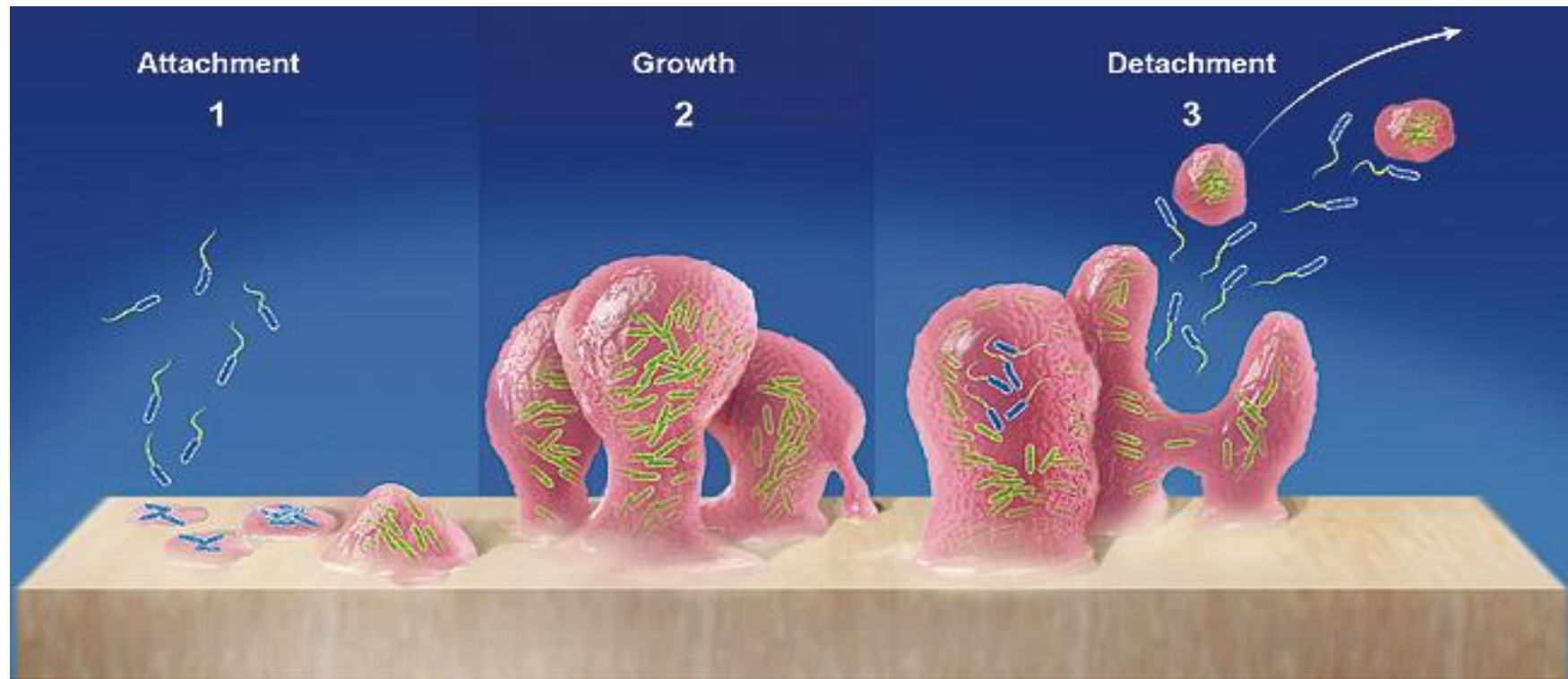
FELÍCITO GARCÍA-ALVAREZ<sup>1</sup>, MARTA MONZÓN<sup>2</sup>, JOSÉ MARÍA GRASA<sup>3</sup>, ANTONIO LACLÉRIGA<sup>4</sup>, BEATRIZ AMORENA<sup>2</sup>, IGNACIO GARCÍA-ALVAREZ<sup>5</sup>, MARTA NAVARRO-ZORRAQUINO<sup>6</sup>, and FELÍCITO GARCÍA-ALVAREZ ALVAREZ<sup>7</sup>

**Results.** Vancomycin and cefuroxime inhibited bone colonization in all tibias, and tobramycin and ciprofloxacin inhibited it only partially. Cefuroxime reduced the number of bacteria that adhered to the implants more than the other antibiotics. IL-1 $\alpha$  and IL-6 showed higher levels in the ciprofloxacin-treated group than in the cefuroxime-treated and control groups. IL-6 levels in rats treated with cefuroxime were lower than in rats treated with tobramycin or vancomycin and the control group. Cefuroxime decreased IL-10 levels more than ciprofloxacin or vancomycin or those seen in the control group.

**Conclusions.** The cefuroxime group showed the greatest decrease of pro-inflammatory cytokines. Different antibiotics produce different cytokine reactions that should be studied to choose the best treatment.



# Biofilm



- Complesse strutture tridimensionali comunicanti tra loro
- 25% batteri e 75% matrice amorfa
- Più di 80% di tutti i microrganismi esiste in natura sotto forma di biofilm.





# Che cosa è il biofilm

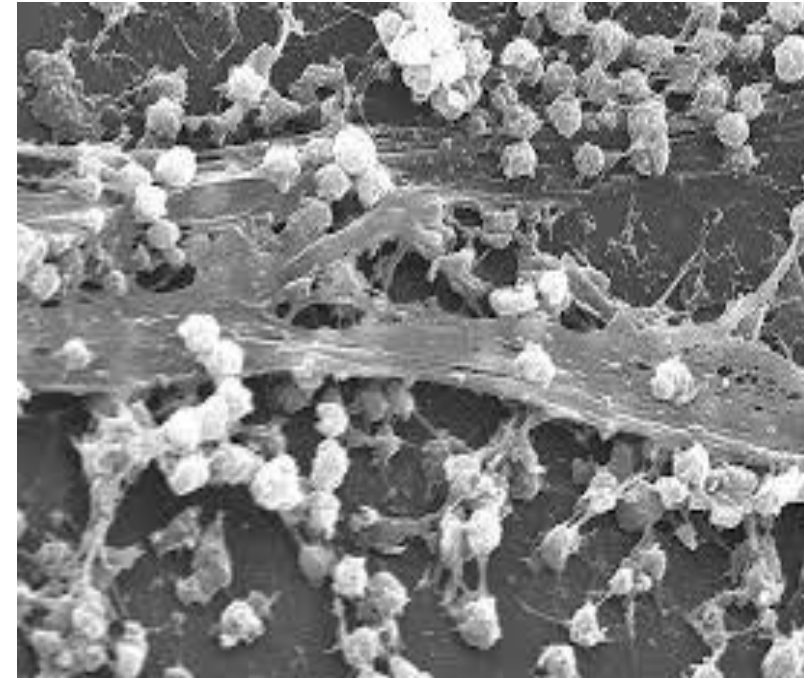
Efficace strategia per sopravvivere in un ambiente sfavorevole

Naturale evoluzione ed adattamento dei microrganismi al loro habitat

Le osteomieliti croniche o infezioni associate ai mezzi di sintesi ci portano sempre più spesso al confronto con germi che persistono nell'organismo come biofilm :

- ✓ sfuggendo al sistema immunitario
- ✓ sviluppando resistenze

Nel Biofilm i batteri sono circa 100 volte più resistenti agli antibiotici



Costerton JW. Science 1999  
Darouiche RO. Clin Infect Dis 2001  
Steward PS. Lancet 2001



# Biofilm e antibiotici

Solo alcuni antibiotici sono in grado di agire sui batteri nel biofilm

- ✓ Rifampicina
- ✓ Linezolid
- ✓ Daptomicina
- ✓ Vancomicina
- ✓ Chinolonici

Più efficaci le associazioni ( osteomieliti croniche, protesi o mezzi di sintesi infetti)

- Linezolid +Rifampicina
- Ciprofloxacina+Rifampicina

Achermann Y. Infection 2013  
Sendi P. Clin Microbiol Infect 2012



# Le basi della terapia antimicrobica: sviluppo di resistenze

Molti patogeni possono divenire resistenti durante il trattamento

Nel caso dello *Pseudomonas* questo rischio è molto alto per tutti gli antibiotici (cefalosporine, penicilline, carbapenemici e chinolonici)

Nel caso dello *Stafilococco* solo alcuni antibiotici (Rifampicina, Fluorochinolonici... da usare sempre in associazione)

## Fattori di rischio per lo sviluppo di resistenze alla Rifampicina:

- interventi chirurgici multipli sul sito d'infezione
- alta carica batterica all'inizio della terapia
- terapia endovenosa troppo breve (< 2 settimane)
- monoterapia (entro 48-72 ore)
- in combinazione con farmaci per os con bassa biodisponibilità

Zimmerli W, 2014



# Le basi della terapia antimicrobica: vie di somministrazione

I costi dei farmaci per via endovenosa sono maggiori pertanto, ove possibile, si devono usare farmaci per via orale

Ma ciò non è possibile in alcune infezioni !



# Le basi della terapia antimicrobica: vie di somministrazione

Farmaci che hanno ottima biodisponibilità per via orale anche nelle IOA gravi:

- ✓ linezolid
- ✓ fluorochinolonici
- ✓ rifampicina
- ✓ trimetoprim/sulfametossazolo

Terapie orali nelle di artriti o osteomieliti non complicate per l'intero ciclo terapeutico ?  
(sono necessari altri studi per testare tempi e dosaggi)

Impianti ortopedici infettati ed osteomieliti croniche: le prime due sett di terapia ev  
(studi controllati)

I beta-lattamici, penicilline e loro derivati, cefalosporine se somministrati per via orale hanno una scarsa biodisponibilità e penetrazione sia nell'osso che liquido sinoviale.

Zimmerli W, 2014



# Scelta terapeutica

---

- La terapia empirica va iniziata non appena i campioni di emocolture, artrocentesi o biopsia ossea vengono raccolti.
- **Le cefalosporine** coprono sia MSSA e *Kingella kingae*.
- E' stata proposta **clindamicina** come terapia empirica iniziale.
  - Tuttavia, in molti luoghi è segnalata la presenza di MSSA ed un alta prevalenza di *Kingella kingae* resistenti alla clindamicina.  
(Peltola H.Clin Microbiol Infect 2012)



# Scelta terapeutica

- Coprire empiricamente MRSA (vancomicina o linezolid) è controverso a causa del rischio di sviluppo di resistenze, costi e potenziali complicazioni della terapia.
  - è necessario aggiungere una cefalosporina o la penicillina per la *Kingella kingae* (resistente alla vancomicina).
  - Copertura per gram-negativi devono essere aggiunti per i neonati e lattanti.
- Fluorochinolonici hanno una ridotta attività ed Aminoglicosidi sono inattivati in ambiente pH acido (pus e raccolte ascessuali)





# Tempi e via di trattamento

- Dipendono dalla localizzazione dell'infezione, dalla clinica e dai dati di laboratorio in risposta al trattamento.
- **Osteomielite** tradizionalmente trattata con **4-6 settimane**.
  - Antibiotici ev per 3 - 5 giorni + 3 settimane per os..
  - Terapia ev per 2-4 giorni seguita da 20 - 30 giorni di terapia orale. Sufficienti 20 giorni di terapia orale a condizione che vi sia un miglioramento clinico e la PCR in normalizzazione.

Jagodzinski NA. J Pediatr Orthop 2009  
Peltola H. Pediatr Infect Dis J 2010



# Terapie antibiotiche prolungate nelle IOA

- Non esistono studi che dimostrino l'esistenza di benefici di una terapia prolungata oltre a quella delle indicazioni internazionali
- Rischio di sviluppare effetti collaterali, resistenze ed aumento dei costi
- Eccezioni vanno discusse con esperti di IOA
- La persistenza della PCR aumentata, oltre i tempi di terapia e con buone condizioni cliniche, non è motivo del prolungamento delle terapie



# Conclusione

**La probabilità che un paziente raggiunga pieno recupero è considerato essere direttamente connesso a 6 fattori:**

- la virulenza dell' organismo e la resistenza dell' ospite alla diffusione dell'infezione
- la scelta iniziale degli antibiotici usati
- il sito d'infezione
- la durata del trattamento (ev/os)
- l'intervallo di tempo tra la comparsa dei sintomi e l'inizio terapia.
- un approccio chirurgico precoce nella scelta terapeutica

Bozzola E, Krzysztofiak A Infection 2012



## Terapia IOA: Conclusioni

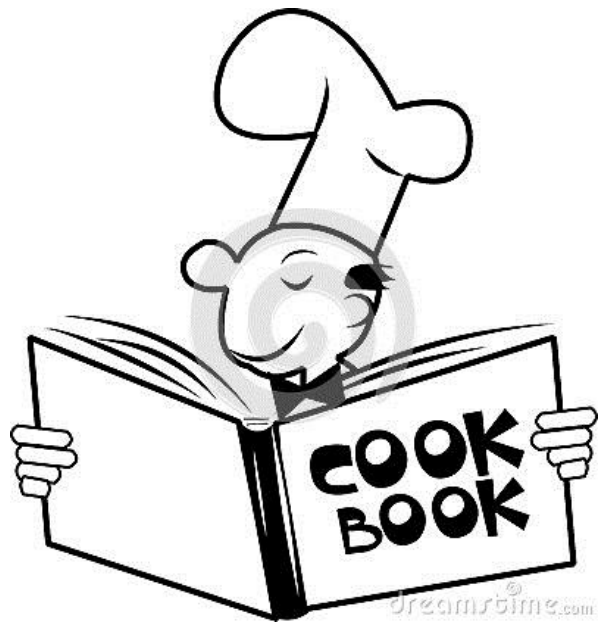
- Standard antimicrobial therapy for acute hematogenous osteomyelitis ranges in duration from 4 to 6 weeks.
- Evidence-based studies regarding the route and duration of antibiotic treatment for acute hematogenous osteomyelitis are limited and guidelines on when to change from parenteral to oral therapy are unavailable.
- The variable clinical course of children with acute hematogenous osteomyelitis makes standardized therapy recommendations difficult.
- Treatment should always be individualized with a team approach that includes input from specialists in both pediatric infectious diseases and orthopedics.

Nada S. Harik, NIH, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010



# La terapia delle IOA

**In my opinion, the “cookbook” approach of standardized management is not appropriate in a disease with varied manifestations and variable course**



**Nelson 1997**



# Grazie

