

OSTEOMIELITI

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

L'osteomielite può essere definita acuta (< 3 mesi) o cronica (> 3 mesi) a seconda della durata dell'infezione; oppure ematogena o contigua in relazione alla via di diffusione dell'agente eziologico. Per quel che riguarda l'estensione del processo infettivo, si distinguono osteomieliti midollari, superficiali, locali o diffuse in base alla profondità ed entità del processo di distruzione ossea.

Eziologia

L'isolamento dell'agente eziologico è spesso difficile ed avviene mediamente solo nel 35-40% dei casi. Il microbo di più frequente isolamento è lo *Stafilococco aureus* che presenta un particolare tropismo per il tessuto osseo grazie al legame delle adesine batteriche con le proteine della matrice extracellulare ossea (collagene, laminina, fibronectina) cui consegue la produzione locale di citochine infiammatorie e tossine che determinano un'azione osteolitica. Altri batteri gram positivi di non raro isolamento sono gli stafilococchi coagulasi negativi e gli streptococchi (osteomieliti post-traumatiche o post-chirurgiche, osteomieliti secondarie a ulcere da decubito o piede diabetico). I batteri gram negativi, in particolare *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) sono maggiormente responsabili di osteomieliti in ambiente nosocomiale. Le osteomieliti micotiche, in particolare sostenute da *Candida spp*, rappresentano comunemente la complicanza di fungemie associate alla presenza di dispositivi endovascolari in soggetti tossicodipendenti e/o immunodepressi. Infine il *Mycobacterium tuberculosis* può provocare un'infezione osteoarticolare nell'ambito di una tubercolosi miliare o in una patologia d'organo. Il bacillo di Koch ha uno spiccato tropismo per la localizzazione vertebrale (morbo di Pott).

Epidemiologia

La diffusione della chirurgia ortopedica protesica ha determinato un progressivo aumento dell'incidenza di osteomieliti. Attualmente le infezioni dell'osso costituiscono una patologia infettiva in aumento, con un'incidenza mondiale variabile da 1:1.000 a 1:20.000 abitanti. Circa l'80% delle osteomieliti è dovuto a diffusione all'osso di un'infezione dai tessuti molli adiacenti oppure a inoculazione diretta, post-traumatica o post-chirurgica, del microbo; il rimanente 20% dei casi è dovuto a localizzazione ossea secondaria a diffusione ematogena dei microbi. In età pediatrica è più frequente un interessamento dello scheletro appendicolare (principalmente femore, tibia e omero, ossa lunghe in rapido accrescimento) con diffusione microbica per via ematogena; in età adulta/anziana è più frequente l'interessamento dello scheletro assiale, la cui localizzazione più frequente è quella vertebrale (spondilodiscite), spesso secondaria ad un processo infettivo in altra sede o come complicanza di un intervento sulla colonna.

Patogenesi

In base alla modalità di infezione le osteomieliti si distinguono in forme a diffusione ematogena, da contiguità e da inoculo diretto.

Le osteomieliti a diffusione ematogena colpiscono principalmente i soggetti che presentano frequenti batteriemie (tossicodipendenti, emodializzati, etc.), nonché i pazienti affetti da anemia falciforme; i siti di localizzazione elettiva sono le metafisi delle ossa lunghe grazie alla loro ricca vascolarizzazione che favorisce sia l'impianto che la proliferazione microbica. L'infezione si propaga lungo il periostio o all'interno della cavità midollare, penetrando anche nella corticale dell'osso attraverso i canali di Havers. A volte, soprattutto nei bambini, il pus formatosi può provocare aumento della pressione nella cavità midollare o distacco del periostio e ischemia locale da congestione vascolare. Nei neonati e nell'adulto l'infezione può estendersi alle epifisi attraverso le connessioni vascolari, mentre nei bambini tra 1 e 16 anni è ostacolata dal piatto epifisario che interrompe le connessioni vascolari tra metafisi ed epifisi.

Le osteomieliti da contiguità sono la diretta conseguenza della diffusione all'osso di un'infezione locale che interessa la cute ed i tessuti molli circostanti (ustioni di III grado, celluliti, infezioni delle radici dentarie, etc.). Tali forme sono più frequenti in soggetti che presentano insufficienza vascolare locale quali i pazienti diabetici o affetti da arteriopatie ostruttive degli arti inferiori; colpiscono più frequentemente le ossa del piede (tarso, metatarso e falangi) e riconoscono un'etiologia polimicrobica (comprendente spesso anche germi anaerobi).

Le osteomieliti da inoculo diretto sono secondarie a traumi penetranti, fratture esposte, interventi chirurgici che coinvolgono l'osso; in questo caso l'infezione si realizza per contaminazione diretta della ferita o come complicanza perioperatoria.

In tutte le forme di osteomielite, una volta che il microrganismo ha infettato l'osso, anche se lentamente, si attiva una risposta infiammatoria con produzione di citochine (IL-6, IL-1, IL-12) che richiamano i leucociti polimorfonucleati nell'osso. Alcuni studi hanno dimostrato come gli osteoblasti siano capaci di produrre tali citochine in risposta ad un'infezione da *S. aureus*. I leucociti richiamati nell'area infetta, nel tentativo di fagocitare i batteri, rilasciano degli enzimi in grado di lisare l'osso; si forma quindi materiale purulento con associata riduzione della vascolarizzazione ossea cui consegue estensione della necrosi a livello dell'osso devitalizzato (sequestro osseo). L'esame istologico di queste aree ossee necrotiche permette di distinguere l'osteomielite acuta da quella cronica.

Aspetti clinici

Il quadro clinico dell'**osteomielite acuta** è caratterizzato dalla comparsa di sintomi sistemici quale febbre elevata, anoressia e malessere generale cui si associano i segni ed i sintomi locali della flogosi (*calor, rubor, tumor, functio lesa*). Si osserva principalmente nell'età evolutiva (5-15 anni) e coinvolge principalmente le metafisi delle ossa lunghe (femore, tibia, omero). Per quel che riguarda l'**osteomielite cronica**, il quadro clinico presenta un esordio subdolo in cui il dolore locale è il sintomo principale, talora con le caratteristiche del dolore radicolare; la localizzazione più frequente

è quella vertebrale (spesso nel tratto lombare) con interessamento anche del disco intersomatico. Talvolta è anche presente febbre e, in una percentuale discreta di casi, è osservabile la formazione di tramiti fistolosi che drenano il materiale purulento all'esterno. Nel neonato e nel lattante il quadro clinico dell'osteomielite è molto subdolo e paucisintomatico e si associa a mancata localizzazione del dolore; l'impotenza funzionale è osservabile solo quando vi è coinvolgimento delle epifisi delle ossa lunghe. La porta d'ingresso microbica è quasi sempre la cute ed è favorita dalla fisiologica mancanza di acido lattico nella cute del neonato. La **tubercolosi ossea** è secondaria alla diffusione ematogena del *Mycobacterium tuberculosis* a partenza dal focolaio primario. Le sedi di localizzazione elettiva della tubercolosi ossea sono le ossa corte e spongiose, quali i corpi vertebrali (morbo di Pott) e le epifisi delle ossa lunghe, le coste, lo sterno ed il bacino ove si osserva necrosi caseosa ed importanti fenomeni osteolitici. È frequente la presenza di ascessi, detti ossifluisi o freddi (contenenti pus tubercolare, piccoli frammenti ossei -sabbia ossea- e bacilli di Koch) che possono anche fistolizzare all'esterno. I pazienti affetti da tubercolosi ossea presentano astenia, sudorazione notturna, dimagrimento, anoressia, febbre; localmente il primo sintomo è il dolore con limitazione funzionale delle articolazioni interessate, alterazione dei rapporti articolari e, in seguito, anche gravi deformità secondarie alla contrattura antalgica della muscolatura o alla distruzione dei capi articolari.

Diagnosi

La diagnosi eziologica, fondamentale per intraprendere una corretta terapia e quindi ottenere una migliore prognosi, è possibile mediante esami microbiologici sistemici o locali. Le emocolture possono essere positive solo nelle forme a diffusione ematogena. Di maggiore utilità è l'esecuzione di esami colturali su biopsie ossee ed agoaspirati che, in particolari se non eseguiti in corso di terapia antibiotica, sono associati ad una più elevata percentuale di isolamento batterico. Le indagini di laboratorio di ausilio alla diagnosi di osteomielite includono la determinazione degli indici di flogosi quali VES e proteina C reattiva (PCR); questi esami sono molto utili in quanto risultano

elevati in quasi il 100% dei casi, con eccezione delle osteomieliti che coinvolgono la spalla; inoltre rivestono un'importanza fondamentale nel monitoraggio dell'efficacia della terapia antibiotica. La conta dei leucociti raramente raggiunge valori elevati, in particolare nelle forme croniche. Lo studio radiologico diagnostico di primo livello è costituito dalla radiografia tradizionale che, tuttavia, deve essere eseguita dopo 10-15 giorni dalla comparsa dei sintomi affinché eventuali alterazioni anatomiche (reazioni periostali, alterazioni delle trabecole) siano visibili. L'esame radiologico di elezione per la diagnosi di osteomielite è rappresentato dalla risonanza magnetica nucleare (RMN) che è più sensibile e specifico della tomografia computerizzata (TC). Il vantaggio della RMN risiede nella sua capacità di rilevare anche piccoli dettagli anatomici sia a livello osseo che dei tessuti molli circostanti; già nella fase acuta sono apprezzabili alterazioni di intensità di segnale in particolare dovuto all'incremento della componente idrica tissutale secondaria all'infiammazione. Altri esami radiologici di ausilio diagnostico sono la scintigrafia con Tc^{99} , la scintigrafia al gallio e, soprattutto, la scintigrafia con leucociti marcati. Questi esami hanno il vantaggio di poter essere utilizzati nelle fasi precoci dell'infezione evidenziando un'iper captazione del radiofarmaco o delle cellule autologhe irradiate già a 48 ore dalla comparsa della sintomatologia, sebbene abbiano lo svantaggio di essere poco specifiche risultando positive qualora concomitino altri processi infiammatori (celluliti, sinoviti, artriti, etc.). Per quel che riguarda la tubercolosi ossea, la diagnosi di certezza si basa sull'isolamento colturale del bacillo di Koch in campioni di osso o di liquido articolare; gli indici di flogosi sono spesso elevati, l'intradermoreazione alla tubercolina è spesso positiva anche se la negatività non esclude la diagnosi di tubercolosi ossea. L'associazione radiologica di osteoporosi dei capi articolari, erosioni ossee periferiche e restringimento della rima articolare costituisce la cosiddetta triade di Pheemister, patognomonica dell'artrite tubercolare.

Evoluzione e prognosi

L'evoluzione delle osteomieliti del lattante, in assenza di adeguata terapia, determina danni irreversibili a carico delle epifisi e delle cartilagini di coniugazione, provocando alterazioni

dell'accrescimento metafisario che esitano in deficit di lunghezza e deviazioni assiali dell'osso colpito. L'evoluzione delle altre forme di osteomielite in termini di esiti anatomico-funzionali dipende dalla congruità e precocità dell'intervento terapeutico.

Terapia

È necessario instaurare quanto più precocemente possibile una terapia antibiotica capace di penetrare nel tessuto osseo, mirata in base all'agente eziologico isolato ed alla sua suscettibilità antibiotica misurata con l'antibiogramma. La durata minima della terapia antibiotica è di 8-12 settimane e, nelle prime fasi, deve essere somministrata per via venosa. Nel caso in cui non sia stato possibile isolare l'agente responsabile dell'infezione, la terapia antibiotica deve essere instaurata precocemente ed impostata empiricamente sulla base di criteri epidemiologici, ovvero diretta nei confronti dei microrganismi più frequentemente causa di osteomielite nelle condizioni dello specifico paziente (vedi tabella di seguito). In caso di osteomielite cronica con necrosi ossea è consigliabile l'ausilio del trattamento chirurgico che può consistere nel drenaggio dell'area infetta del materiale fluido; *debridement* con rimozione di sequestri ossei nella zona ossea infetta e possibile trapianto di tessuti (cute o muscolo) per aumentare la vascolarizzazione locale dell'osso; rimozione di eventuali mezzi di sintesi con analisi microbiologica. Per quel che riguarda la tubercolosi ossea, la terapia comprende quattro farmaci antitubercolari di prima linea (isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide) da effettuare per 2-3 mesi, seguiti da una terapia di mantenimento a due farmaci (isoniazide, rifampicina) per 9-12 mesi. Alla terapia specifica si associa la terapia ortopedica che mira a limitare le deformità residue evitando il carico sulle articolazioni interessate, mediante opportuni apparecchi gessati e tutori di scarico.

Tabella: Microrganismi più frequentemente isolati da pazienti con osteomielite e relative indicazioni per la terapia empirica

Tipo di paziente	Microrganismi	Terapia empirica di I scelta	Alternative
Neonati e lattanti	<i>S. aureus</i> , streptococchi gr. B, <i>Enterobacter spp</i> , <i>E. coli</i>	Glicopeptide* + Ceftriaxone [§]	Linezolid [#] + Ceftriaxone [§]
Bambini	<i>S. aureus</i> , streptococchi gr. B, <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacter spp</i>	Glicopeptide* + Ceftriaxone [§]	Linezolid [#] o Cotrimossazolo [°] + Ceftriaxone [§]
Adulti (>21 anni)	<i>S. aureus</i> , streptococchi, raramente bacilli gram-negativi	Glicopeptide* o Daptomicina ¹ + Fluorochinolonic ²	Linezolid [#] + Cotrimossazolo [°] o Minociclina ³
Pazienti emodializzati ⁴ , tossicodipendenti, portatori cateteri venosi centrali	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Glicopeptide* + fluorochinolonic ²	Linezolid [#] + Carbapenem ⁵
	Miceti (<i>Candida spp</i>)	Fluconazolo o amfotericina B	
Pazienti immunodepressi	Miceti (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida spp</i>), <i>Mycobacterium avium complex</i>	Terapia specifica (eziologia micobatterica) o antimicotica guidata da antimicogramma	
Pazienti diabetici con “piede diabetico)	<i>S. aureus</i> meticillino resistente, streptococchi, coliformi, anaerobi, polimicrobica	La terapia empirica è sconsigliata	
Pazienti con sospetta TB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazide + Rifampicina + Pirazinamide + Etambutolo per 2-3 mesi, seguita da Isoniazide + Rifampicina per 9-12 mesi.	

*Vancomicina: ped: 20 mg/kg x 2/die; adulti: 1 g x 2/die. Teicoplanina: ped: 10 mg/kg x 2/die per 2 gg, poi 10 mg/kg/die; adulti: 400-600 mg x 2/die per 2 gg, poi 400-600 mg/die.

§ Ceftriaxone: 50 mg/kg/die

Linezolid: ped: 10 mg/kg x 3/die; adulti: 600 mg x 2/die

° Cotrimossazolo: ped: 8 mg/kg di trimetoprim x 2/die; adulti: 160 mg di trimetoprim x 2/die

¹ Daptomicina: 6 mg/kg/die

² Fluorochinoloni: Levofloxacin 750 mg/die; Ciprofloxacina 500 mg x 2/die; Moxifloxacina 400 mg/die

³ Minociclina: 100 mg x 2/die

⁴ il dosaggio dei farmaci dovrà essere adattato al programma emodialitico

⁵ Carbapenem: Imipenem 500 mg x 4/die o Meropenem 1 g x 3/die