

Artrite settica: il ruolo del reumatologo

Septic arthritis: what is the role for the rheumatologist?

F. Schiavon, M. Favero, V. Carraro, L. Riato
U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedale-Università, Padova

SUMMARY

Septic arthritis (SA) is a clinical emergency with considerable morbidity and mortality that can lead to rapid joint destruction and irreversible loss of function. The reported incidence varies from 2-5 cases per 100.000 individuals per year in the general populations to 70 cases per 100.000 individuals annually among patients with rheumatoid arthritis (RA). Predisposing factors are immunosuppressive and corticosteroids therapy and RA "itself". The expected decrease in incidence of SA was not seen over the last 20 years period but we can, on the contrary, expect an increase in the frequency of its appearance because of the population ageing, the increasingly prosthetic joint replacement, the ability of the bacteria to evade clearance by the host immune response and the rapidly growing number of patients with RA, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis treated with tumour necrosis factor α (TNF α) antagonists. Up to now there have been conflicting reports regarding joint infections in patients under anti-TNF therapy but according to data from Deutsch as well as the British register there might be an increase in the incidence of joint infections in anti TNF treated patients. Microscopic analysis and culture of synovial fluid are fundamental diagnostic tools in the evaluation of possible joint sepsis. Sonographic guidance of arthrocentesis led to successful aspiration of difficult-to-access joints as shoulder and hip. There is controversy over which mode of drainage of septic synovial fluid should be employed but needle aspiration appear to be preferable to surgical treatment as an initial mode of treatment of SA. Rheumatologists should have a central role in the diagnosis and management of SA.

Reumatismo, 2008; 60(1):1-5

L'artrite settica (AS) rappresenta una drammatica emergenza medica, potenzialmente invalidante e gravata, in soggetti a rischio, da un'elevata mortalità. La sua incidenza è di circa 2-5 casi/100.000/anno nella popolazione generale, che sale a 70 casi/100.000/anno nei pazienti con artrite reumatoide (AR) o sottoposti ad una o più protesi articolari (1). La maggiore mortalità dei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale è, almeno in parte, conseguente a complicanze infettive (2) prevalentemente articolari o ossee, oltre che delle vie respiratorie e della cute; inoltre il 40% dei pazienti con AS sono affetti da AR (3). Le ragioni

per una maggiore incidenza e severità delle infezioni sono state identificate non solo nel trattamento farmacologico immunosoppressivo (4-5) ma anche nella stessa AR (6) e al suo grado di attività (7) e di disabilità (8).

L'AS è gravata da una prognosi "quoad valetudinem" infausta, con compromissione funzionale articolare più o meno grave in oltre la metà delle articolazioni colpite, percentuale che sale sensibilmente quando la diagnosi non sia formulata tempestivamente e l'inizio della terapia antibiotica sia così ritardato (9).

Benché il maggior ricorso all'antibioticoterapia in corso di infezioni sistemiche e locali potesse fare ipotizzare una riduzione dell'incidenza del coinvolgimento settico articolare, negli ultimi 20 anni la frequenza dell'AS è rimasta stabile (10).

Si può anzi prevedere un aumento della sua incidenza in base a:

1. invecchiamento della popolazione: la frequenza

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Franco Schiavon
U.O.C. di Reumatologia
Azienda Ospedale-Università, Padova
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: f.schiavon@unipd.it

dell'AS aumenta con l'età (11, 12). I pazienti più anziani presentano una maggiore difficoltà diagnostica per la possibilità di confusione con persistenti patologie articolari, in particolar modo la condrocalcinosi, frequente nella popolazione anziana, con conseguente ritardo nella diagnosi. La coesistenza di condrocalcinosi e AS non è rara (13, 14). In due studi distinti l'intervallo tra insorgenza di sintomi e diagnosi in pazienti rispettivamente oltre gli 80 anni e ultrasessantenni era superiore ai 30 giorni (15, 16). L'AS in questi pazienti ha una prognosi peggiore sia sul piano funzionale che *quoad vitam* (12, 16) con una mortalità che aumenta con il progredire dell'età. Gavet e coll in un ampio studio retrospettivo su 335 pazienti con AS hanno riportato una percentuale di mortalità dello 0,7% per i pazienti con età minore di 60 anni, del 4,8% per i soggetti tra i 60 ed i 79 anni e del 9,5% nei pazienti oltre gli 80 anni (16).

2. Aumentato numero degli interventi di protesizzazione, calcolato in Italia nel 2005 in oltre 100.000 nuove protesi articolari (anca, ginocchio, spalla) ogni anno. Pur non disponendo di dati precisi, secondo le varie casistiche riportate dalla letteratura, almeno l'1% di tutte le protesi d'anca e il 2% di tutte le protesi di ginocchio sono complicate da un'infezione (17), che aumenta a circa il doppio in pazienti con artrite reumatoide (18). La maggior sensibilità alle infezioni in questi pazienti potrebbe essere legata, oltre al trattamento farmacologico immunosoppressivo e steroideo, anche alla più frequente contaminazione batterica orale da stafilococco aureo rispetto alla popolazione sana, con possibilità di batteriemie misconosciute (19). È stato dimostrato inoltre come il materiale protesico riduca di oltre 100.000 volte il numero di microrganismi di *S. aureus* necessari per indurre lo sviluppo di un'infezione (20) e come i granulociti periprotetici siano parzialmente degranulati e con una ridotta produzione di superossido con conseguente limitata capacità di clearance dei microrganismi (17).

3. capacità di "autodifesa" dei microrganismi patogeni. La virulenza dei microrganismi, una volta penetrati nell'articolazione, può variare. Attualmente conosciamo molti dei meccanismi attraverso i quali lo *S. aureus* aderisce ai tessuti articolari o al materiale protesico (21), induce l'apoptosi delle cellule infettate o al contrario è in grado di sopravvivere all'interno delle cellule per sfuggire alla clearance immunomediata dell'ospite (22) o alla terapia antimicrobica (attivazione o mutazioni dei loci *mprF* e *Dlt-A*) (23).

4. aumentata incidenza di alcune malattie che rappresentano importanti comorbidità e fattori di rischio per lo sviluppo di AS, come diabete ed epatopatia alcolica (24).

5. sempre più frequente e precoce utilizzo di farmaci immunosoppressori, in grado di bloccare fattori fondamentali nei meccanismi di difesa dalle infezioni, come ad esempio gli inibitori del TNF α nei pazienti affetti da artropatie infiammatorie. Il TNF α svolge un ruolo cruciale nella difesa contro i microrganismi attraverso il reclutamento di neutrofili, eosinofili e macrofagi nel sito di infezione, il rilascio di citochine e chemiochine locali, la stimolazione della fagocitosi dei germi da parte dei macrofagi e l'induzione della presentazione dell'antigene con reclutamento e proliferazione delle cellule B e T (25). Nel liquido sinoviale di soggetti con AS possono essere riscontrati elevati valori di TNF α fino a 7 gg dopo l'inizio della terapia antibiotica (26). Numerosi studi riportano un'aumentata frequenza di infezioni, non solo tubercolari, in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con questi farmaci "biologici". I dati sulla frequenza delle AS sono tuttavia fino ad ora conflittuali: mentre in base a quanto è possibile ricavare dagli studi osservazionali tedesco (RABBIT) e Inglese (BSRBR) i pazienti con AR in trattamento con anti TNF α sembrano essere a maggior rischio di infezioni articolari e ossee (7, 27), da un recentissimo studio di Curtis et al. non sono emerse differenze sull'incidenza dell'AS tra pazienti trattati con biologici e quelli trattati con il solo Methotrexate (28). A conclusioni diametralmente opposte è giunto Salliot, che in una coorte di 709 pazienti affetti da AR o spondiloartriti trattati con anti TNF α , riscontrava 47 infezioni severe di cui il 6,4% a carico dell'osso e delle articolazioni (29).

In considerazione dei dati soprariportati è possibile prevedere nei prossimi anni anche un incremento della spesa sanitaria per il trattamento di questi pazienti sia in termini di costi diretti (ospedalizzazione, trattamento farmacologico e riabilitativo etc, calcolati in 150-200 milioni di dollari l'anno solo per le infezioni protetiche) (17) che di costi indiretti legati alla perdita di produttività tanto più severa quanto più la capacità funzionale articolare venga compromessa. Un danno articolare permanente può essere osservato in circa il 40% dei casi (range 25-70%) nonostante un adeguato trattamento farmacologico (30).

In questo scenario quale può essere il ruolo del reumatologo?

Diagnosi precoce

La diagnosi di artrite settica avviene quasi sempre attraverso la coltura del liquido sinoviale (LS) o nei rari casi in cui questo sia impossibile, della membrana sinoviale, data la scarsa sensibilità dei segni clinici e dei dati bioumorali. Sfortunatamente in molti casi, nonostante un alto sospetto clinico di AS, il germe nel LS non può essere identificato e la coltura rimane sterile (31). Benché non esista nessun test di laboratorio in grado di discriminare con sicurezza tra artrite infettiva e non infettiva, l'esame del LS rappresenta la procedura diagnostica precoce più semplice ed efficace per ipotizzare (e talvolta diagnosticare) una AS (32) e per monitorare la risposta terapeutica attraverso la coltura e la conta leucocitaria. Il riscontro di un contenuto superiore a 50.000 GB/mm³ e di una percentuale di neutrofili superiore al 90% è stato arbitrariamente stabilito rappresenti il cut-off necessario per sospettare una AS, ma recenti studi, prevalentemente retrospettivi, hanno rilevato una maggiore sensibilità diagnostica (83%, 95%IC 0,52-0-98) quando il cut-off venga posto a valori di globuli bianchi nettamente inferiori (circa 17.000 GB/mm³) (33). Nelle infezioni protesiche del ginocchio la sensibilità del dosaggio dei GB aumenta con valori di leucociti ancora più bassi (34).

Si può ipotizzare quindi la possibilità, in un prossimo futuro e utilizzando casistiche più ampie, di identificare il cut-off di leucocitosi del LS più utile e sensibile per poter porre il sospetto diagnostico di AS.

Altri markers sinoviali sono stati utilizzati recentemente (procalcitonina sierica e sinoviale, C3a ecc.) ma nessuno di questi sembra dotato di un'ampia sensibilità diagnostica. Può forse essere promettente il dosaggio della PCR dimostratisi recentemente altamente sensibile (100% di sensibilità) anche se poco specifica per la diagnosi di AS (35).

L'utilizzo dell'ecografia nella pratica clinica quotidiana è sempre più frequente nei reparti e negli ambulatori di reumatologia. Ciò rende possibile effettuare artrocentesi attraverso guida ecografica e quindi aspirare raccolte in sedi profonde (come la spalla e l'anca) che precedentemente richiedevano un approccio invasivo (36, 37) artrotomico o artroscopico.

Sono in via di sviluppo inoltre tecniche di imaging (Leukoscan) con radionuclidi che hanno dimo-

strato elevata sensibilità, specificità ed accuratezza (rispettivamente 90-93%, 85-89%, 88-90%) nell'identificare eventuali infezioni dell'apparato muscoloscheletrico e che potrebbero essere utilizzate, specie se associate alle tecniche di imaging radiologica, nella diagnosi anche delle artriti settiche (38) dopo adeguata sperimentazione clinica.

Gestione terapeutica

Una rivalutazione dei dati della letteratura, confermato anche da una recente review (39), rivela sorprendentemente come manchino delle linee guida sull'approccio terapeutico più efficace e "cost effectiveness". Mancano ad esempio studi comparativi tra un trattamento conservativo (antibiotico terapia e aspirazione del liquido infetto e/o antibiotico terapia associata a lavaggio articolare) ed uno più aggressivo e prettamente chirurgico (antibiotico terapia e drenaggio articolare continuo dopo debridement articolare in artroscopia) nonchè sulla tempistica per l'eventuale passaggio da un trattamento all'altro. Esistono inoltre pochissimi studi controllati sulla durata della terapia farmacologica: pur nella evidente variabilità legata al tipo di germe e di risposta al farmaco, il trattamento antibiotico spazia da 1 settimana di terapia parenterale seguita da 4-6 settimane di terapia orale (31) a 3 settimane per via parenterale seguite da 3 settimane di terapia per via orale (40) con evidenti differenze economiche di spesa. Non vi sono infine studi controllati sul differente approccio fisioterapico (immobilizzazione o mobilizzazione passiva precoce dell'articolazione interessata).

Rimangono quindi ancora molte domande insolte, quali antibiotici di scelta, durata del trattamento, approccio più o meno invasivo. È auspicabile vengano svolti studi prospettici randomizzati e controllati per identificare quali siano i trattamenti più efficaci.

La diagnosi e la gestione dell'AS, che non ha visto noi reumatologi svolgere finora un ruolo centrale, pur essendo necessariamente multidisciplinare (infettivologo, microbiologo, medico nucleare, ortopedico, radiologo, riabilitatore) vede sempre più spesso il reumatologo impegnato in prima persona nella diagnosi e nel trattamento; a nostro avviso quindi, è giunto il momento che ce ne assumiamo il carico clinico e scientifico.

RIASSUNTO

L'artrite settica (AS) rappresenta una drammatica emergenza medica potenzialmente invalidante e gravata, nei soggetti a rischio, da una elevata mortalità. La sua incidenza è di circa 2-5 casi/100.000 /anno nella popolazione generale che sale a 70 casi/100.000 anno nei pazienti con artrite reumatoide o sottoposti ad una o più protesi articolari. I principali fattori predisponenti sono il trattamento farmacologico ma anche la stessa artrite reumatoide e il suo grado di attività. Nonostante il maggior ricorso alla antibiotico terapia in corso di infezioni sistemiche e locali negli ultimi 20 anni la frequenza dell'AS è rimasta stabile; si può anzi prevedere un aumento della sua incidenza in base all'invecchiamento della popolazione, all'aumento delle protesizzazioni, alla capacità dei microrganismi di sfuggire alla capacità di clearance del sistema immunitario dell'ospite e al sempre più ampio utilizzo degli inibitori del TNF α nella terapia delle artropatie croniche. Benché vi siano dati ancora conflittuali la frequenza delle AS sembra aumentare nei pazienti sottoposti a tali terapie. La coltura e l'esame del liquido sinoviale sono fondamentali nella diagnosi di AS. La possibilità di effettuare artrocentesi ecoguidate permette di effettuare artrocentesi anche in sedi profonde che precedentemente richiedevano un approccio invasivo. Pur in assenza di studi controllati e randomizzati l'aspirazione del liquido sinoviale mediante artrocentesi sembra essere preferibile alle metodiche chirurgiche per drenare il liquido settico dall'articolazione. Il reumatologo pertanto dovrebbe avere un ruolo centrale nella diagnosi e nella terapia delle AS.

Parole chiave - Artrite settica, esame liquido sinoviale, terapia con anti-TNF α .

Key words - *Septic arthritis, synovial fluid analysis, anti-TNF α therapy.*

BIBLIOGRAFIA

- Smith JW, Chalupa P, Shabaz-Hasan M. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clin. Microbiol Infect.* 2006; 12: 309-14.
- Reilly PA, Cosh GA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silmann AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 years prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 363-9.
- Goldenberg DL. Infectious arthritis complicating rheumatoid arthritis and other chronic rheumatic disorders. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 496-502
- Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, Van Staa TP, Arden N. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patient with rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1151-7.
- Gluck T, Klefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1473-80.
- Doran M F, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
- Listing J., Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hieuber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3403-12.
- Stranfels A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti TNF therapy *Best Pract. Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1181-95.
- Kaandorp CJE, Krijnen P, Moens HJB, Habbema JDF, Van Schaanderburg D. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 884-92.
- Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No change in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 267-9.
- Dobost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 11-21.
- Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 214-9.
- Baer PA, Tenenbaum J, Fam G, Little H. Coexistence septic and crystal arthritis. Report of four cases and literature review. *J. Rheumatol* 1986; 13: 604-7.
- Ilhai OA, Swarna U, Hamill RJ, Young EJ, Tullo HS. Concomitant crystal and septic arthritis *Orthopedics* 1996; 19: 613-7.
- Cooper C, Cawley M Bacterial arthritis in the elderly. *Gerontology* 1986; 32: 222-7.
- Gavet F, Tournade A, Soubier M, Ristori JM, Dobost JJ. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1210-3.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-54.
- Lidgren L, Knutson K, Stefandottir A. Infection of prosthetic joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 209-18.
- Hackson MS, Bagg J, Gupta MN, Sturrock RD Oral carriage of staphylococci in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 572-5.
- Zimmerli W. Prosthetic-joint associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1045-63.
- Hermann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F, et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin acts as mediator of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J infect Dis* 1998; 158: 693-701.

22. Shirriff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 527-44.
23. Tarkowsky A, Bokarewa M, Collins LV, Gjertsson I, Hultgren OH, Jin T, et al Current status of pathogenetic mechanisms in staphylococcal arthritis. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 217: 125-32.
24. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegla KM, Engelgau MM, et al prevalence of diabetes glucose in adults in the U.S. population *Diabetes care* 2006; 29: 1263-8.
25. Cunnane G, Doran M, Bresnahan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 2003; 17: 345-63.
26. Osiri M, Ruxruhngtham S, Nookhai S, Ohomoto Y, Deesomchok U. IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha in synovial fluid of patients with non gonococcal septic arthritis. *Asian Pac J allergy Immunol* 1998; 16: 155-60.
27. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyric KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
28. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33.
29. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007; 46: 327-34.
30. Tarkosky A. Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1029-44.
31. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patient with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 327-31.
32. Punzi L, Cimmino M, Frizziero L, Gerloni V, Grassi W, Modena V, et al Italian society of Rheumatology (SIR) recommendations for performing arthrocentesis. *Reumatismo* 2007; 59: 228-34.
33. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis *Emerg. Med* 2007; 24: 75-7.
34. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leucocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117: 556-62.
35. Streit G, Alber D, Toubin MM, Toussiro E, Wendling D. Procalcitonin, C-reactive protein and complement C3-a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: preliminary results. *Joint Bone Spine* 2007 in press.
36. Grassi W, Farina A, Filippucci E, Cervini C. Sonographically guided procedures in Rheumatology. *Sem Arth Rheum* 2001; 30: 347-53.
37. Costantino TG, Roemer B, Leber EH. Septic arthritis and bursitis: emergency ultrasound can facilitate diagnosis. *J Emerg Med* 2007; 32: 295-7.
38. Hakki S, Harwood SJ, Morissey MA, Camblin JG, Laven DL, Webster WB Jr. Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *Clin Orthop Rel Res* 1997; 335: 275-85.
39. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Philipps M et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 440-5.
40. Berendt T, Byren I. Bone and joint infection. *Clin Med* 2004; 6: 510-8.