

# Artriti settiche: studio retrospettivo di 12 anni in un unico centro reumatologico\*

## *Septic arthritis: a 12 years retrospective study in a rheumatological university clinic*

M. Favero, F. Schiavon, L. Riato, V. Carraro, L. Punzi

O.U.C di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università-Azienda di Padova

### SUMMARY

**Background:** *Septic arthritis is a disabling and potentially life-threatening condition that requires prompt diagnosis and treatment. The most important risk factors are joint prosthesis, pre-existing joint disease and immunosuppressive drugs. The aim of our study therefore was to reevaluate all septic arthritis cases discharged from our Rheumatologic Unit in the last 12 years, to assess the risk factors, the clinical and laboratory characteristics, the causative microorganisms and its possible increase in frequency.*

**Methods:** *The medical records of 42 consecutive patients with septic arthritis discharged from our Rheumatology Unit between January 1995 and December 2006 were reviewed. The patients ranged in age from 23 to 90 and there isn't gender predominance. Septic arthritis was diagnosed based on the finding of purulent material in the joint space and/or the isolation of a bacterial pathogen from joint fluid. Demographic data, risk factors, co-morbidity, clinical manifestations, time interval between symptoms onset and diagnosis, treatment and laboratory data including serum white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), synovial white blood cells and culture results were analysed. We considered these parameters in the whole population and in two different age groups ( $\leq 60$ ,  $>60$ ) and tried to determine if there was a change of microorganisms involved in septic arthritis during the years.*

**Results:** *Of 42 patients, 47% were aged 60 and younger. Only 10 patients were admitted to our unit before 2001. A predisposing factor was recorded in 90,5% of cases: 15 patients had rheumatoid arthritis, 8 were diabetic, 6 had seronegative arthritis, 4 had a connective tissue disease, 8 patients had a prosthetic infection and 3 were subjected recently to arthrocentesis. We found that patients aged 60 and younger were more frequently affected by joint disease and had a synovial white blood cell count lower than patients older than 60. Staphylococcus aureus caused septic arthritis in 70% of cases before 2001, and only in 35,8 % after 2001. Also, after 2001, some infections were caused by more unusual pathogens, prevalently in patients treated with TNF inhibitors. Instead Streptococcus infections were found only in patients aged 70 and older.*

**Conclusion:** *The incidence of bacterial arthritis has increased in the last six years and there was a modification of microorganisms involved, possibly related to a greater therapeutic aggressiveness. The increased frequency of joint disease and the use of immunosuppressive drugs in patients under the age of 60 could be responsible for a lower synovial white blood cell count in these patients.*

Reumatismo, 2008; 60(4):260-267

\*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Marta Favero  
Cattedra e UOC di Reumatologia  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 2  
35128 Padova  
E-mail: marta.favero@unipd.it

### INTRODUZIONE

L'artrite settica (AS) è un processo infettivo a carico dell'articolazione causato da batteri, micobatteri, virus e miceti. La colonizzazione della membrana sinoviale da parte dei germi può avvenire per via ematogena in corso di batteriemia (1, 2), per contiguità con un focolaio osteomieltico od un ascesso cutaneo o muscolare e per inoculazione diretta in seguito ad un trauma penetrante, un intervento chirurgico, un'infiltrazione o un'artrocentesi (3).

Nonostante non sia una patologia frequente - l'incidenza varia tra il 5,7 ed il 9 per 100.000 abitanti/anno (4, 5) aumentando a 70 casi per 100.000 abitanti/anno in pazienti affetti da artrite reumatoide o portatori di protesi articolari (6) - è gravata da un'elevata mortalità ed è in grado di determinare gravi danni articolari con conseguenti deficit funzionali ed invalidità.

Le classiche manifestazioni cliniche dell'artrite settica sono rappresentate da un esordio acuto, con sintomi generali come febbre e malessere, e da segni locali come dolore, tumefazione, calore e limitazione funzionale attiva e passiva a carico dell'articolazione colpita. Un discreto numero di pazienti presenta però solo febricola (36%) e non mostra arrossamento o calore cutaneo a livello articolare (2), forse in relazione ad un maggior utilizzo di terapie immunosoppressive ed antinfiammatorie (7).

Si tratta solitamente di una monoartrite (80-90%), che interessa più frequentemente il ginocchio (57%) e in ordine decrescente l'anca, la spalla (soprattutto negli anziani), la caviglia, il polso, il gomito e le interfalangee (8-10). Le forme poliarticolari (10-20%) interessano solitamente pazienti con numerosi fattori di rischio (11).

Gli esami biumorali mostrano un quadro nettamente infiammatorio con leucocitosi, a volte anemia e piastrinosi, ed aumento di VES, PCR (nel 98% dei casi) ed  $\alpha$ 2-globuline (12).

I fattori di rischio identificati sono rappresentati da: età avanzata, patologie articolari come l'artrite reumatoide, connettiviti, recenti interventi chirurgici, protesi articolari, HIV, diabete mellito, malattie renali, neoplasie, trapianto d'organo, cirrosi epatica, terapie immunosoppressive (corticosteroidi, farmaci citotossici, farmaci inibitori del TNF $\alpha$ ), artrocentesi ed infiltrazioni intraarticolari (4, 13-15).

L'analisi del liquido sinoviale rappresenta un esame fondamentale per la diagnosi di artrite settica (16) permettendo di porre il sospetto in base al contenuto dei globuli bianchi e all'elevata percentuale di polimorfonucleati e di identificare il germe mediante l'esame colturale, che tuttavia risulta positivo solamente nel 50% dei casi (2). Più raro è il riconoscimento del patogeno a fresco o mediante colorazioni adeguate (Gram, Ziehl Nielsen).

Virtualmente tutti i microrganismi possono determinare un'artrite settica ma la virulenza dell'organismo, la carica batterica e le difese del paziente determinano l'andamento acuto o subacuto dell'infe-

zione. I batteri più frequentemente responsabili sono lo *Staphylococcus aureus* (44%) seguito da *Streptococcus pneumoniae* e *pyogenes* e dagli Streptococchi dei gruppi B, C, G, F (20%); più rari sono i Gram negativi (13%), come l'*Escherichia coli* (5%) e la *Pseudomonas aeruginosa* (2%) (2). In genere l'artrite settica trova un'eziologia monomicrobica, mentre le artriti ad eziologia polimicrobica sono rare (8-10%) (17). Lo *S. aureus* è l'agente eziologico più frequente e colpisce tutte le fasce d'età, mentre lo *S. pyogenes* infetta soprattutto pazienti immunocompromessi con infezioni cutanee croniche o con pregresse lesioni cutanee (18). I batteri Gram negativi, soprattutto *P. aeruginosa* ed *E. coli*, sono diffusi prevalentemente tra i soggetti immunocompromessi (bambini, anziani, uso di droghe per via endovenosa).

## PAZIENTI E METODI

Lo studio, retrospettivo, è stato condotto su 42 pazienti dimessi con diagnosi di AS dalla UOC di Reumatologia dell'Università di Padova dal Gennaio 1995 al Dicembre 2006. La diagnosi di AS è stata posta in base o al riscontro di un liquido sinoviale di aspetto settico (GB >50.000 mm<sup>3</sup> con PMN >90%) e/o all'isolamento del patogeno nel cavo articolare e/o alle caratteristiche cliniche presentate dal paziente supportate dagli esami biumorali e dalle indagini strumentali. Sono stati esclusi i pazienti che presentavano una discite settica o una sacroileite infettiva per la maggior difficoltà nell'identificare il patogeno. Sono stati analizzati i dati demografici, i fattori di rischio, le co-morbidità e la terapia in atto, la temperatura corporea, le sedi articolari colpite e le caratteristiche dell'articolazione (dolore, tumefazione, calore e rossore cutaneo, impotenza funzionale), l'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, la durata del ricovero, la presenza di anemia e/o leucocitosi e/o piastrinosi, l'entità della VES e della PCR e le variazioni di tali parametri dopo 5 e 10 giorni dall'ingresso in reparto ed alla dimissione, le caratteristiche del liquido sinoviale (colore, viscosità, contenuto di GB/mm<sup>3</sup> e PMN/mm<sup>3</sup>, presenza contemporanea di cristalli di urato monosodico o pirofosfato di calcio), il tipo di germe coinvolto e l'eventuale sepsi (Tab. I). Tali parametri sono stati considerati sia nell'intera popolazione, che suddividendo i pazienti in due classi di età: pazienti con età maggiore o età minore ai 60 anni. È stato valutato, inoltre, se vi sia

**Tabella I** - Caratteristiche cliniche e biomorali dei pazienti.

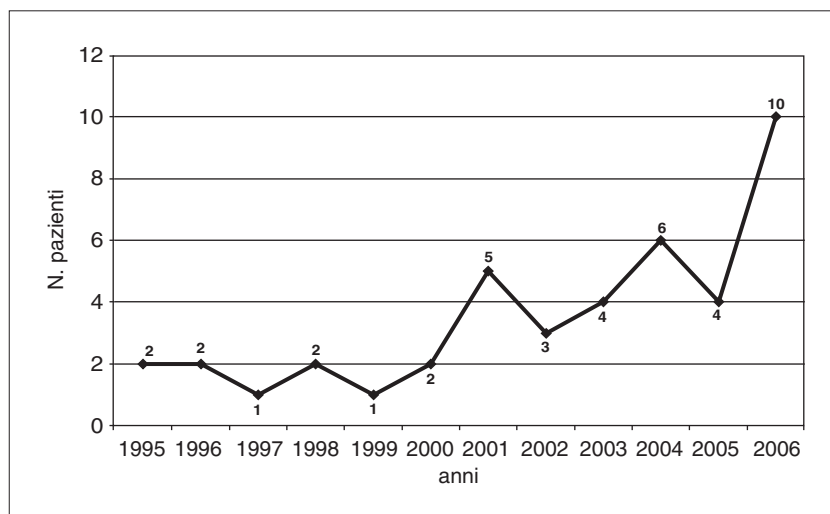
Numero di pazienti	42
Sesso F/M	21/21
Età	58,7±15,2 anni
<i>Patologia articolare</i>	
Artrite reumatoide	15 (35,7%)
Artriti sieronegative	7 (16,6%)
Artrite da microcristalli	2 (4,7%)
Osteoartrosi	2 (4,7%)
<i>Manifestazioni cliniche</i>	
Dolore	41 (98%)
Tumefazione	40 (95,2%)
Calore	23 (54,8%)
Rossore	19 (45,2%)
Limitazione funzionale	36 (85,7%)
Febbre	30 (71,4%)
<i>Esami biomorali</i>	
GB (media±DS)	11347,9±4933/mm <sup>3</sup>
Hb(media±DS)	11,5±1,9 g/L
PLT(media±DS)	332500±90200/mm <sup>3</sup>
VES (media±DS)	76,1±26,8 mm/h
PCR (media±DS)	122±100 mg/L
GB nel LS (media±DS)	70000±36772/mm <sup>3</sup>
PMN (media±DS)	91±12,3%

stato un aumento dell'incidenza delle AS ed eventuali cambiamenti della tipologia dei microrganismi coinvolti negli ultimi 12 anni.

## RISULTATI

Dal Gennaio del 1995 al Dicembre del 2006 sono stati dimessi dalla nostra unità operativa 42 pazienti con diagnosi di AS: 10 pazienti dal 1995

al 2000, 32 pazienti dal 2001 al 2006 (Fig. 1). Non vi era alcuna prevalenza di sesso, con 21 pazienti maschi e 21 femmine. L'età media era di 58,7±15,2 anni, più elevata per le femmine (60,2±16,8 anni) rispetto ai maschi (56,7±17,2 anni). Il 90,5% dei pazienti presentava almeno un fattore di rischio: età ≥60 anni (52,4%), patologia articolare in atto come: artrite reumatoide (35,7%), artrite psoriasica (9,5%), altra artrite sieronegativa (7,1%), condrocalcinosi (2,3%), gotta (2,3%), osteoartrosi (4,7%), connettivite (3 LES, 1 dermatomiosite) (9,5%); infezione in sede di artroprotesi (ginocchio) (19%), pregressa artrite settica nella medesima sede (4,7%), pregressa sepsi sistemica (4,7%), possibili porte d'ingresso come ulcere cutanee o ascessi (7,1%), recente artrocentesi (7,1%) e recente intervento chirurgico (7,1%); malattie sistemiche come diabete mellito (21,40%), epatopatia cronica (9,5%), insufficienza renale cronica (4,7%), neoplasia (4,7%). Quattro pazienti (9,5%) non presentavano alcun fattore di rischio. 19 pazienti erano in trattamento con glucocorticoidi (45,2%), 11 con metotressato (26,2%), 4 con idrossiclorochina (9,5%), 2 con leflunomide (4,8%) e rispettivamente 1 con salazopirina, ciclofosfamide, ciclosporina, azatioprina e micofenolato; 5 pazienti erano in trattamento con farmaci biologici: 2 con etanercept (4,8%), 1 con infliximab (2,3%), 1 con anakinra (2,4%), un paziente era stato precedentemente trattato prima con infliximab e poi con anakinra, 1 paziente stava effettuando chemioterapia per adenocarcinoma del colon. I pazienti erano trattati sia in monoterapia che con terapie di combinazione. I sintomi d'esordio erano: dolore articolare nel



**Figura 1** - Andamento del numero di AS dimesse dal 1995 al 2006.

98% dei casi, tumefazione nel 95,2% dei casi, limitazione funzionale in 36 pazienti (85,7%), calore nell'area periarticolare in 23 pazienti (54,8%), arrossamento della cute sovrastante in 19 pazienti (45,2%). Trenta pazienti (71,4%) presentavano iperpiressia  $\geq 37^{\circ}\text{C}$ , mentre 12 pazienti (28,6%) erano apiretici.

In 41 casi si trattava di una monoartrite (97,6%): in 26 casi (63,4%) la sede colpita era il ginocchio, in 5 casi (12,2%) la caviglia, in 4 casi (9,7%) il gomito, in 1 caso la spalla (2,4%), in 3 casi il polso (7,3%), in 1 l'anca (2,4%) ed in 1 il tarso (2,4%). Un paziente presentava un quadro poliarticolare con interessamento purulento dei tendini estensori della mano e concomitante impegno del gomito e del ginocchio.

L'intervallo medio di tempo trascorso tra l'esordio dei sintomi e l'inizio della terapia era di  $22,9 \pm 32,2$  giorni. La durata media del ricovero era di  $21,7 \pm 19$  giorni (range 4-119). I pazienti con preesistente patologia articolare presentavano un intervallo più lungo tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio della terapia ( $33,13 \pm 37,76$  giorni) rispetto ai soggetti che non avevano storia di malattia articolare ( $6,47 \pm 10,2$  giorni) ( $p < 0,05$ ).

Il 47,6% dei pazienti presentava leucocitosi ( $\text{GB} \geq 11000/\text{mm}^3$ ), mentre il 52,4% mostrava valori nei limiti di norma. Oltre la metà presentava in genere una lieve anemia ( $\text{Hb } 11,5 \pm 1,9 \text{ g/dL}$ ) e solo 4 pazienti (9,5%) presentavano una piastrinosi ( $\text{PLT} \geq 450000 \text{ mm}^3$ ). Al momento del ricovero, in quasi la totalità dei pazienti, si osservavano valori elevati di VES e PCR: trentanove pazienti presentavano una VES  $\geq 38 \text{ mm/h}$  e tutti i pazienti mostravano una PCR  $\geq 6 \text{ mg/L}$ . In particolare, 14 pazienti (33,3%) presentavano una VES all'ingresso  $> 70 \text{ mm/h}$  e 9 (21,4%)  $> 100 \text{ mm/h}$ . 11 pazienti (26,2%) mostravano una PCR tra 50 e 100 mg/L, 7 (16,7%) tra 100 e 200 mg/L, 8 (19%)  $> 200 \text{ mg/L}$ , 3 (7,1%)  $> 300 \text{ mg/L}$  e solo tredici (31%)  $< 50 \text{ mg/L}$ . L'andamento degli indici di flogosi durante il trattamento antibiotico evidenziava una maggiore sensibilità della PCR rispetto alla VES come indice di risposta terapeutica. Infatti, la VES che all'ingresso presentava valori medi di  $76,1 \pm 26,8 \text{ mm/h}$  si manteneva sostanzialmente inalterata sia dopo 5 giorni ( $78,6 \pm 30,1 \text{ mm/h}$ ), che dopo 10 giorni dall'inizio della terapia ( $74,47 \pm 27,6 \text{ mm/h}$ ) ed alla dimissione ( $72,5 \pm 27,4 \text{ mm/h}$ ); mentre la PCR che al momento del ricovero era di  $122,6 \pm 100,3 \text{ mg/L}$ , mediamente si dimezzava dopo 5 giorni dall'inizio della terapia ( $61,5 \pm 54,1 \text{ mg/L}$ ), si riduceva ulteriormente

dopo 10 giorni ( $45,8 \pm 37,2 \text{ mg/L}$ ) ed alla dimissione ( $30,8 \pm 27,5 \text{ mg/L}$ ).

È stato possibile praticare l'artrocentesi in 38 pazienti (90,5%), mentre in 3 è stata tentata senza successo (7,1%) per l'esiguità del versamento articolare; in un caso la positività colturale era stata ottenuta mediante tampone da tramite fistoloso comunicante con la cavità articolare. In 10 casi su 38 non era stato possibile eseguire un'analisi del liquido sinoviale (LS) a causa della scarsità del materiale aspirato dall'articolazione che era stato inviato, pertanto, solo per l'esame colturale o perché l'artrocentesi era stata eseguita in altra sede non attrezzata per l'esecuzione di tale indagine.

Nei pazienti nei quali l'analisi del LS era stata possibile, abbiamo riscontrato una conta leucocitaria  $> 50.000 \text{ mm}^3$  con valori fino a  $160.000 \text{ mm}^3$  nel 64,3%, mentre il 35,7% aveva valori  $< 50.000 \text{ mm}^3$ . La conta differenziale era stata eseguita in 24 pazienti: nell'87,5% la percentuale di PMN era  $\geq 90\%$  e nel 12,5% dei casi era  $< 90\%$ . I pazienti che presentavano un'artrite settica in sede di protesi avevano una conta leucocitaria nel liquido sinoviale mediamente inferiore ( $41266 \pm 19864,9 \text{ GB/mm}^3$ ) rispetto ai pazienti non protesi ( $70364 \pm 37389,8 \text{ GB/mm}^3$ ).

In 19 pazienti (45,2%) era stato isolato dalla coltura del LS lo *S. aureus*, in 3 casi (7,1%) altri Staphilococchi, in 5 casi (12%) *Streptococcus sp.*, in 1 (2,4%) il *Mycobacterium tuberculosis*, in 1 (2,4%) lo *Alcaligenes xylosoxidans* e in 1 paziente

Tabella II - Fattori di rischio per classi di età.

	<60 aa	>60 aa
Artrite Reumatoide	50%	22,7%
Artrite Sieronegativa	20%	13,6%
Condrocinosi	0%	4,5%
Gotta	0%	4,5%
Osteoartrosi	0%	9%
Connettivite	10%	4,5%
Protesi	20%	18,1%
Pregressa AS	0%	9%
Pregressa Sepsis	15%	4,5%
Ulcere Cutanee	5%	0%
Diabete Mellito	10%	31,8%
IRC	0%	9%
Epatopatia	5%	13,6%
Neoplasia	0%	9%
Recente intervento	5%	13,6%
Artrocentesi	15%	0%
No fattori rischio	15%	4,5%

(2,4%) la *Listeria monocytogenes*. In 8 soggetti (19%) la coltura del liquido sinoviale era risultata negativa, in 4 o non era stata eseguita o non era pervenuta (9,5%). In 6 pazienti (14,2%) vi era una contemporanea positività anche dell'emocoltura. Suddividendo la casistica per classi di età, il 52,4% dei pazienti (22) aveva un'età  $\geq 60$  anni, mentre il 47,6% (20) aveva un'età  $< 60$  anni. L'età media dei pazienti più giovani ( $< 60$  aa) era  $47,7 \pm 10,03$  anni, mentre quella dei soggetti più anziani era di  $70,4 \pm 7,56$  anni.

I pazienti con età  $< 60$  anni presentavano più frequentemente i seguenti fattori di rischio: artrite reumatoide (50%), artrite sieronegativa (20%), connettivite (10%), pregressa sepsi sistemica (15%), artrocentesi (15%). Mentre i pazienti con età  $\geq 60$  anni erano affetti più frequentemente da: diabete mellito (31,8%), epatopatia cronica (13,6%), IRC (9%), neoplasia (9%), osteoartrosi (9%), gotta (4,5%), condrocalcinosi (4,5%), pregressa artrite settica nella medesima sede (9%) ed erano stati sottoposti recentemente ad intervento chirurgico nel 13,6% dei casi (Tab. II).

Il 75% dei pazienti con età  $< 60$  anni assumeva almeno un farmaco immunosoppressivo, contro il 40% dei pazienti con età  $\geq 60$  anni.

Non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda: giorni di ricovero, intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, emoglobina, piastrine, VES e PCR sia all'ingresso che dopo 5 e 10 giorni dall'inizio della terapia ed alla dimissione. I pazienti con età inferiore ai 60 anni presentavano febbre nel 75% dei casi, mentre i soggetti con più di 60 anni erano apiretici nel 46% dei casi. Il gruppo di pazienti con età  $\geq 60$  anni presentava una modesta leucocitosi ( $12130 \pm 5929$  GB/mm<sup>3</sup>) rispetto ai soggetti più giovani ( $10486,5 \pm 3486,6$  GB/mm<sup>3</sup>) non significativa sul piano statistico. Al profilo proteico le  $\alpha 2$ -globuline avevano valori medi lievemente superiori ( $17,7 \pm 2,4\%$ ) nei pazienti con età  $\geq 60$  anni rispetto ai soggetti con età  $< 60$  anni ( $15 \pm 4,3\%$ ).

La conta leucocitaria nel liquido sinoviale era mediamente più bassa ( $58138,5 \pm 29284,5$  GB/mm<sup>3</sup>) nei pazienti con età  $< 60$  anni rispetto ai pazienti con età  $\geq 60$  anni ( $81861,5 \pm 40678,3$  GB/mm<sup>3</sup>). L'interessamento della caviglia era esclusivo dei pazienti con età  $\geq 60$  anni (18,1%). Nei pazienti con età  $< 60$  anni lo *S. aureus* era il patogeno più frequentemente responsabile di AS (60%), mentre nei pazienti con età  $\geq 60$  anni svolgevano un ruolo importante gli Streptococchi (22,7%), mentre lo *S.*

*aureus* veniva isolato solo nel 35% dei casi. Valutando le differenze tra i vari patogeni negli anni 1995-2000 e 2001-2006 notiamo come nel primo periodo lo *S. aureus* era responsabile del 70% di AS, mentre dal 2001 al 2006 solamente del 35,8% di AS. In quest'ultimo periodo, invece, si è notata la comparsa di patogeni più rari come la *L. monocytogenes*, il *M. tuberculosis* e l'*A. xylosoxidans*.

## DISCUSSIONE

Negli ultimi sei anni abbiamo assistito ad un incremento nel numero di AS dimesse dal nostro Reparto. Le possibili cause possono essere ricercate in una maggiore aggressività terapeutica e/o in una maggior sensibilità diagnostica, anche se un possibile bias potrebbe essere rappresentato da una diversa modalità di invio dei pazienti nel nostro reparto.

La diagnosi di AS talvolta non è semplice. Se da un lato le modalità di presentazione non sempre ricalcano le caratteristiche cliniche e bioumorali del processo infettivo con conseguente reazione della fase acuta (febbre, leucocitosi neutrofila, anemia e piastrinosi) (4), dall'altro l'insorgenza di AS in pazienti che presentano una preesistente malattia articolare viene ascritto in primis ad una riaccensione della patologia di base piuttosto che ad processo infettivo sovrapposto. Anche nel nostro studio circa un terzo dei pazienti si presentava apiretico ed oltre la metà non aveva leucocitosi neutrofila, 17 (40,8%) non erano anemici e solo 4 (9,5%) presentavano piastrinosi. Inoltre, nei soggetti con patologia articolare in atto, la diagnosi veniva posta con un ritardo di circa 26 giorni rispetto ai pazienti senza artropatia, con un conseguente posticipo dell'inizio del trattamento antibiotico.

L'artrocentesi e l'esame, non solo microbiologico, ma anche chimico-fisico (19, 20) e citologico del liquido sinoviale (LS) rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi di AS. La classica distinzione di Ropes e Bauer del 1953 in LS non infiammatorio (contenente meno di 2.000 GB/mm<sup>3</sup>), infiammatorio (con un contenuto di GB compreso tra 2.000-50.000 mm<sup>3</sup>) e potenzialmente settico (con un numero di GB maggiore a 50.000 mm<sup>3</sup>) attualmente andrebbe rivista (21). Infatti, se da una parte un valore di leucociti  $> 50.000$  mm<sup>3</sup> si riscontra anche nel 13% dei pazienti affetti da gotta, nel 10% di pseudogotta e nel 4% dei pazienti con artrite reumatoide (22), dall'altra numerosi so-



no gli studi riportati in letteratura che evidenziano una conta di GB nel LS inferiore a 50000 mm<sup>3</sup> (23-25) in corso di AS. Secondo McGillicuddy DC et al. il cut-off di 50.000 GB nel liquido sinoviale, come indicatore di AS, ha una bassa sensibilità (solo del 61%), per cui sarebbe necessario ridurre tale limite per consentire di escludere una patologia infettiva (26).

Secondo lo studio di Li SF et al., che valuta attraverso la curva di ROC l'utilità diagnostica di alcuni tests di laboratorio, il limite di GB nel LS dotato di maggior sensibilità e specificità è 17.500 cell/mm<sup>3</sup>, con una sensibilità pari all'83% e una specificità del 67% (27). Tale cut off potrebbe ridursi ulteriormente (<3.000 GB/mm<sup>3</sup>) nel caso di infezione in sede di artroprotesi (28). Il 35,7% dei pazienti del nostro studio presentava valori di GB nel LS <50.000 mm<sup>3</sup>; a conferma dei dati della letteratura, tale limite appare del tutto inappropriato per includere tutti i soggetti con possibile AS. L'entità della leucocitosi sinoviale appare anche correlata all'età.

Dalla nostra casistica risulta che il 35% dei pazienti con età <60 anni presentava un LS con un contenuto di GB <50.000 mm<sup>3</sup>, rispetto al 10% dei pazienti con età ≥60 anni. Questo potrebbe trovare giustificazione nel fatto che i pazienti più giovani assumevano una terapia immunosoppressiva nell'80% dei casi, rispetto al 40,8% dei pazienti più anziani (23).

Il ruolo della terapia immunosoppressiva (corticosteroidi, DMARDs, farmaci biologici) nell'artrite reumatoide o nelle artriti sieronegative è controverso come fattore di rischio per AS. Edwards e coll. hanno dimostrato, infatti, come l'uso di DMARDs aumenti l'incidenza di AS nei pazienti affetti da AR di 2,14 volte (29). Ma se da un lato i DMARDs sono in grado di aumentare le complicanze infettive (30), dall'altro contrastano la disregolazione immunitaria che è alla base del processo patologico dell'artrite reumatoide (29, 31). Nel nostro studio, come in molti altri, l'AR rappresenta il principale fattore di rischio per AS (4, 32, 33). Infatti, secondo Doran e coll, il rischio relativo di sviluppare un'artrite settica in un paziente affetto da AR è del 14.89 [95% CI 6,12-73,71] (34).

In letteratura anche il ruolo dei farmaci biologici nel determinare AS è molto discusso: se dagli studi osservazionali del registro tedesco (RABBIT) ed inglese (BSRBR) i pazienti affetti da AR in trattamento con anti TNF $\alpha$  avrebbero un maggior rischio di sviluppare infezioni articolari ed ossee (35, 36), dallo studio di Curtis e coll. di confronto con i tradizionali DMARDs non sembrano esserci differenze nell'incidenza di AS tra i pazienti trattati con farmaci biologici contro quelli trattati con solo MTX (37). Un'attenta e recente review della letteratura ha inoltre evidenziato come spesso i dati di molti studi siano incompleti e non controllati e di come probabilmente non vi sia un reale aumento d'incidenza di infezioni gravi nei pazienti trattati con farmaci anti TNF $\alpha$  rispetto a quelli trattati con i DMARDs (38).

Il nostro studio ha rilevato come, in oltre 600 pazienti trattati nel nostro centro con farmaci biologici, vi sia un numero modesto di casi di AS (5 casi) dovuti non solo a batteri Gram positivi, ma anche a microrganismi intracellulari come il *M. tuberculosis* e la *L. monocytogenes*; confermando, in accordo con la letteratura (39-43), il ruolo chiave del TNF $\alpha$  nella difesa contro tali microrganismi.

## CONCLUSIONI

Tale studio ha i limiti dello studio retrospettivo, con conseguente perdita di dati; tuttavia offre alcuni spunti interessanti. Nel nostro reparto si è assistito ad un aumento nell'incidenza delle artriti settiche ricoverate dal 1995 al 2006 forse in relazione ad una maggiore aggressività terapeutica. Tra i fattori di rischio per AS rivestono un ruolo importante le preesistenti patologie articolari, come l'artrite reumatoide e l'utilizzo di terapie immunosoppressive (DMARDs, corticosteroidi, farmaci biologici). Il limite di 50.000 GB nel LS come cut-off per distinguere tra patologia infiammatoria ed infettiva è secondo il nostro studio inappropriato, soprattutto nei pazienti con patologia articolare in trattamento immunosoppressivo, che tendono ad avere una conta dei GB nel LS più bassa.

## RIASSUNTO

**Scopo del lavoro:** L'artrite settica (AS) rappresenta un'urgenza reumatologica gravata da un'elevata mortalità e da una frequente evoluzione in deficit funzionale articolare, soprattutto nei pazienti con preesistenti malattie articolari. Scopo dello studio è stato quello di valutare i fattori di rischio, le caratteristiche cliniche e microbiologiche delle artriti settiche dimesse dalla nostra struttura negli ultimi 12 anni.

**Pazienti e metodi:** Sono stati identificati 42 pazienti dimessi dalla nostra Unità di Reumatologia dal Gennaio 1995 al Dicembre 2006. 21 erano maschi e 21 femmine, di età compresa tra i 23 e i 90 anni. La diagnosi di AS è stata posta sulla base del riscontro di liquido sinoviale di aspetto settico e/o dell'isolamento del patogeno. Sono stati analizzati i dati demografici, i fattori di rischio, le co-morbidità, le manifestazioni cliniche, l'intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, le caratteristiche bioumorali (leucocitosi, VES, PCR, entità della flogosi articolare) e il tipo di germe, sia nell'intera popolazione, che suddividendo i pazienti in soggetti di età maggiore o minore di 60 anni. Abbiamo inoltre valutato se vi sia stato un cambiamento nella tipologia dei microrganismi e nella frequenza di AS negli anni.

**Risultati:** Dei 42 soggetti, il 47% aveva un'età inferiore ai 60 anni. Solo 10 pazienti erano stati ricoverati prima del 2001. Il 90,5% dei pazienti presentava almeno un fattore di rischio: 15 erano affetti da artrite reumatoide, 8 avevano il diabete, 6 un'artrite sieronegativa, 4 una connettivite. 8 pazienti presentavano un'infezione in sede di artroprotesi, 3 erano stati recentemente sottoposti ad artrocentesi. I pazienti con età inferiore ai 60 anni risultavano essere più frequentemente affetti da patologie articolari e presentavano una conta dei GB nel liquido sinoviale mediamente più bassa rispetto ai pazienti con età maggiore ai 60 anni.

Lo *Staphylococcus aureus* risultava essere il patogeno responsabile di AS nel 70% dei pazienti ricoverati prima del 2001 e solamente nel 35,8 % dopo il 2001. Inoltre, dopo il 2001, si è osservato un coinvolgimento di patogeni più rari, prevalentemente nei pazienti in terapia con anti-TNF $\alpha$ . Le infezioni streptococciche, invece, sono state riscontrate solo nei soggetti ultra settantenni.

**Conclusioni:** Negli ultimi sei anni sembrerebbe esservi stato un aumento dell'incidenza delle AS e una modificazione del tipo di patogeno coinvolto, forse in relazione ad una maggior aggressività terapeutica. La maggior frequenza di patologia articolare e l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi nei pazienti con età inferiore ai 60 anni potrebbe essere responsabile di una minor conta dei GB nel liquido sinoviale di tali pazienti.

**Parole chiave** - Artrite settica, liquido sinoviale, patologie articolari, terapie immunosoppressive.

**Key words** - Septic arthritis, synovial fluid leukocyte count, articular pathology, immunosuppressive drugs.

## BIBLIOGRAFIA

- Klein RS. Joint infection, with consideration of underlying disease and sources of bacteriemia in hematogenous infection. *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 375-94.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 527-44.
- Hunter JA, Blyth TH. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf* 1999; 21: 353-65.
- Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbeema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819-25.
- Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 423-8.
- Smith JW, Chalupa P, Shabaz Hasan M. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 309-14.
- Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1029-44.
- Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 24-30.
- Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998; 351: 197-202.
- Klippel JH et al. Arthritis Foundation: Primer on the Rheumatic Diseases 12 th ed Atlanta, Ga: Arthritis Foundation; 2001.
- Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Busi re JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 267-9.
- Gillespie WJ, Nade S. Musculoskeletal infections. Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- Bresnahan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biological agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185-202.
- Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 885-914.
- Saroux A, Taelman H, Blanche P, Batungwanayo J, Clerinx J, Kagame A, et al. HIV infection as a risk factor for septic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 333-7.
- Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 493-8.
- Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, Ristori JM, Dubost JJ. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1210-3.

18. Schattner A, Vosti KL. Bacterial arthritis due to beta-haemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F and G. Analysis of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 77: 122-39.
19. Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1144-7.
20. Dieppe P, Swam A. Automated counting of white blood cells in synovial fluid. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1201.
21. Ropes MW, Bauer W. *Synovial fluid changes in joint disease*. Cambridge, Harvard University Press, 1953.
22. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med* 1979; 67: 436-42.
23. McCutchan HJ, Fisher RC. Synovial leukocytosis in infectious arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; (257): 226-30.
24. Press J, Peled N, Buskila D, Yagupsky P. Leukocyte count in the synovial fluid of children with culture-proven brucellar arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 191-3.
25. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297: 1478-88.
26. McGillicuddy DC, Shah KH, Friedberg RP, Nathanson LA, Edlow JA. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? *Am J Emerg Med* 2007; 25: 749-52.
27. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007; 24: 75-7.
28. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007; 22: 90-3.
29. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1151-7.
30. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-1160.
31. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF-alpha therapy.
32. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, Saperia JC, Reading I, Van Staa TP, et al. The changing use of disease-modifying antirheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1394-8.
33. Rahman MM, Leong KP, Edwards CJ, Chng HH. Five and a half year study of 107 patients with septic arthritis in a general hospital in Singapore. *APLAR Journal of Rheumatology* 2003; 6: 10-5.
34. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
35. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
36. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
37. 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 alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33.
38. Desai BS, Furst DE. Problem encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757-9.
39. Moiton MP, Richez C, Dumoulin C, Mehsen N, Dehais J, Schaeffer T. Role of anti-tumor necrosis factor-alpha therapeutic agents in the emergence of infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1151-3.
40. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
41. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1986-92.
42. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319-24.
43. Nadarajah K, Pritchard C. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 120-2.