



UNIVERSITÀ DI PISA

---

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**SPONDILODISCITI INFETTIVE:**  
CASISTICA DELLA CLINICA DI MALATTIE  
INFETTIVE AOUP NEL PERIODO 2005 – 2015

RELATORE:  
Prof. Francesco Menichetti

CANDIDATO:  
Maddalena Mura

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

# Indice analitico

---

Abbreviazioni e acronimi.....	3
Elenco delle figure .....	4
Elenco dei grafici .....	5
INTRODUZIONE .....	7
1. LA PATOLOGIA .....	9
1.1 OSTEOMIELITI: CARATTERISTICHE GENERALI.....	9
1.2 SPONDILODISCITI: CARATTERISTICHE GENERALI .....	12
2. LO STUDIO .....	32
2.1 SCOPI .....	32
2.2 MATERIALI E METODI.....	32
2.3 RISULTATI .....	36
2.3.1 SD non tubercolari: batteriche e micotiche .....	38
2.3.1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI.....	38
2.3.1.2 CONDIZIONI PREDISponentI .....	40
2.3.1.3 LOCALIZZAZIONE ED ESTENSIONE DELL'INFEZIONE .....	42
2.3.1.4 PORTA D'INGRESSO .....	44
2.3.1.5 CLINICA .....	46
2.3.1.6 DATI DI LABORATORIO .....	49
2.3.1.7 IMAGING.....	50
2.3.1.8 DATI MICROBIOLOGICI.....	54
2.3.1.9 TERAPIA.....	61
2.3.1.10 OUTCOME.....	64
2.3.2 SD tubercolari .....	64
2.4 DISCUSSIONE.....	67
3. CONCLUSIONI.....	84
4. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....	88

# Abbreviazioni e acronimi

---

**IDSA** (Infectious Disease Society of America)

**SD** (Spondilodisciti)

**CNS** (Stafilococchi Coagulasi Negativi)

**RM** (Risonanza Magnetica)

**VES** (Velocità di Eritrosedimentazione)

**PCR** (Proteina C Reattiva)

**TC** (Tomografia Computerizzata)

**U.O.** (Unità Operativa)

**SPILF** (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

**AOUP** (Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana)

**MSSA** (*Staphylococcus aureus* Meticillino-sensibile)

**MRSA** (*Staphylococcus aureus* Meticillino-resistente)

# Elenco delle figure

---

Figura 1. La colonna vertebrale. Disposizione di vertebre, dischi intersomatici e legamenti.....	9
Figura 2. Struttura dell'osso.....	10
Figura 3. Classificazione delle osteomieliti secondo Waldvogel.....	11
Figura 4. Le deformità del morbo di Pott, o SD tubercolare. ....	18
Figura 5. Fratture vertebrali patologiche in SD L1-L2. Radiografia standard. ....	20
Figura 6. Irregolarità del piatto vertebrale, erosione ossea e distruzione discale in una SD piogenica.....	21
Figura 7. Edema, erosione discale e distruzione dei piatti vertebrali in SD D9-D10. Reperto RM in sequenza T1 (A) e T2 (B). ....	22
Figura 8. SD D9-D12. Reperto PET-TC.....	22
Figura 9. Paziente con SD D3-D4. Ago-biopsia in scopia.....	25
Figura 10. Stabilizzazione vertebrale di una SD D2-D3. ....	30

# Elenco dei grafici

---

Grafico 1. Incidenza delle SD nella Clinica di Malattie Infettiva AOUP (scala 1:1000). .....	36
Grafico 2. Distribuzione della totalità dei casi analizzati. ....	37
Grafico 3. SD non tubercolari: suddivisione per sottogruppi. ....	37
Grafico 4. SD non tubercolari: fasce d'età. ....	38
Grafico 5. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: fasce d'età. ....	39
Grafico 6. SD non tubercolari: distribuzione per sesso. ....	39
Grafico 7. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: distribuzione per sesso. ....	39
Grafico 8. SD non tubercolari: condizioni predisponenti. ....	40
Grafico 9. SD non tubercolari: condizioni predisponenti sistemiche (prevalenza). ....	41
Grafico 10. SD non tubercolari: condizioni predisponenti locali (prevalenza). ....	42
Grafico 11. SD non tubercolari: sedi di localizzazione. ....	43
Grafico 12. SD non tubercolari: numero di vertebre contigue coinvolte.....	43
Grafico 13. SD non tubercolari: suddivisione per sottogruppi. ....	44
Grafico 14. SD ematogene da focolaio infettivo noto: porta d'ingresso. ....	45
Grafico 15. SD da inoculo diretto: porta d'ingresso. ....	46
Grafico 16. SD non tubercolari: sintomi d'esordio.....	47
Grafico 17. SD non tubercolari: sintomi d'esordio (prevalenza).....	47
Grafico 18. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: sintomi d'esordio (prevalenza). ....	48
Grafico 19. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: intervallo di latenza sintomi-diagnosi. ....	48
Grafico 20. SD non tubercolari: alterazione dei markers d'infiammazione. ....	49
Grafico 21. SD non tubercolari: alterazioni dei markers di infiammazione (prevalenza). .....	49
Grafico 22. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: alterazioni dei markers d'infiammazione (prevalenza). ....	50
Grafico 23. SD non tubercolari: esami strumentali eseguiti. ....	51
Grafico 24. SD non tubercolari: esami strumentali eseguiti (prevalenza). ....	52
Grafico 25. SD non tubercolari: indagini di medicina nucleare utilizzate (prevalenza). 52	

Grafico 26. SD non tubercolari: reperti positivi, dubbi e negativi delle metodiche utilizzate.....	53
Grafico 27. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD da diffusione per contiguità: esami strumentali eseguiti (prevalenza).....	53
Grafico 28. SD ematogene da focolaio infettivo noto e ignoto: esami strumentali eseguiti (prevalenza).....	54
Grafico 29. SD non tubercolari: esami microbiologici eseguiti. ....	55
Grafico 30. SD non tubercolari: esami microbiologici eseguiti (prevalenza). ....	55
Grafico 31. SD non tubercolari: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti. ....	56
Grafico 32. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti. ....	56
Grafico 33. SD ematogene da focolaio infettivo noto e ignoto: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti. ....	57
Grafico 34. SD non tubercolari: diagnosi microbiologica. ....	57
Grafico 35. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: diagnosi microbiologica. ....	58
Grafico 36. SD non tubercolari: batteriche e micotiche. ....	58
Grafico 37. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: batteriche e micotiche.....	59
Grafico 38. SD ematogene da focolaio infettivo ignoto e noto: batteriche e micotiche. ....	59
Grafico 39. SD non tubercolari: patogeni in causa. ....	60
Grafico 40. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: patogeni in causa. ....	61
Grafico 41. SD da focolaio infettivo noto e ignoto: patogeni in causa.....	61
Grafico 42. SD non tubercolari: terapia effettuata.....	62
Grafico 43. SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: terapia effettuata. ....	62
Grafico 44. SD non tubercolari: farmaci utilizzati. ....	63
Grafico 45. SD non tubercolari: <i>outcome</i> dei pazienti con follow-up completo. ....	64
Grafico 46. SD tubercolari: localizzazioni tubercolari concomitanti. ....	65
Grafico 47. SD tubercolare: sensibilità dei patogeni responsabili.....	66
Grafico 48. SD tubercolari: farmaci utilizzati. ....	67

# INTRODUZIONE

---

Le infezioni della colonna vertebrale sono patologie antiche: le prime testimonianze risalgono all'Età del Ferro in scheletri umani con lesioni di verosimile natura tubercolare, oltre che in mummie egizie datate al 4000 a.C. <sup>1</sup>

La prima testimonianza scientifica di questo tipo di infezione risale al 1879 ed è attribuita al medico francese Lannelongue. Nella letteratura scientifica anglofona invece il primo “*case report*” riguardante un paziente affetto da osteomielite vertebrale è stato pubblicato nel 1917 da Eisendrath e Schram, chirurghi del Micheal Reese Hospital di Chicago, negli “*Annals of Surgery*”.

Da allora le innovazioni tecnologiche in campo medico-chirurgico e l'introduzione delle terapie antimicrobiche hanno reso possibile un miglioramento dell'iter diagnostico e terapeutico e, quindi, della prognosi dei pazienti affetti da osteomielite vertebrale.

Consistenti cambiamenti si sono verificati anche dal punto di vista epidemiologico. Da un lato la lotta alla tubercolosi ha diminuito drammaticamente nei Paesi occidentali l'incidenza di quella che nel passato era la forma classica di presentazione della spondilodiscite, ovvero il morbo di Pott. Dall'altro la diffusione di tecniche di neurochirurgia e chirurgia ortopedica della colonna vertebrale ha creato una nuova categoria di osteomieliti vertebrali piogeniche che vanno a complicare manipolazioni chirurgiche locali.

Nonostante la loro storia e la gravità delle *sequelae* a cui possono andare incontro i pazienti che ne sono affetti, è relativamente scarsa la conoscenza scientifica delle infezioni vertebrali. La loro relativa rarità infatti fa sì che la Letteratura sull'argomento sia costituita principalmente da “*case reports*” e da studi retrospettivi su casistiche piuttosto ridotte: lo studio più ampio disponibile fino a pochi anni orsono è stato effettuato con la collaborazione di 7 cliniche dell'area urbana di Cleveland, ed ha raccolto 253 pazienti ricoverati dagli anni '50 al 2000.<sup>2</sup>

La comunità scientifica internazionale per molti anni non è stata in grado di formulare Linee Guida inerenti classificazione, diagnosi e terapia delle infezioni della colonna vertebrale fino al settembre 2015 quando Infectious Disease Society of America (IDSA) ha pubblicato le Linee guida per la “*Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults*”.<sup>3</sup>

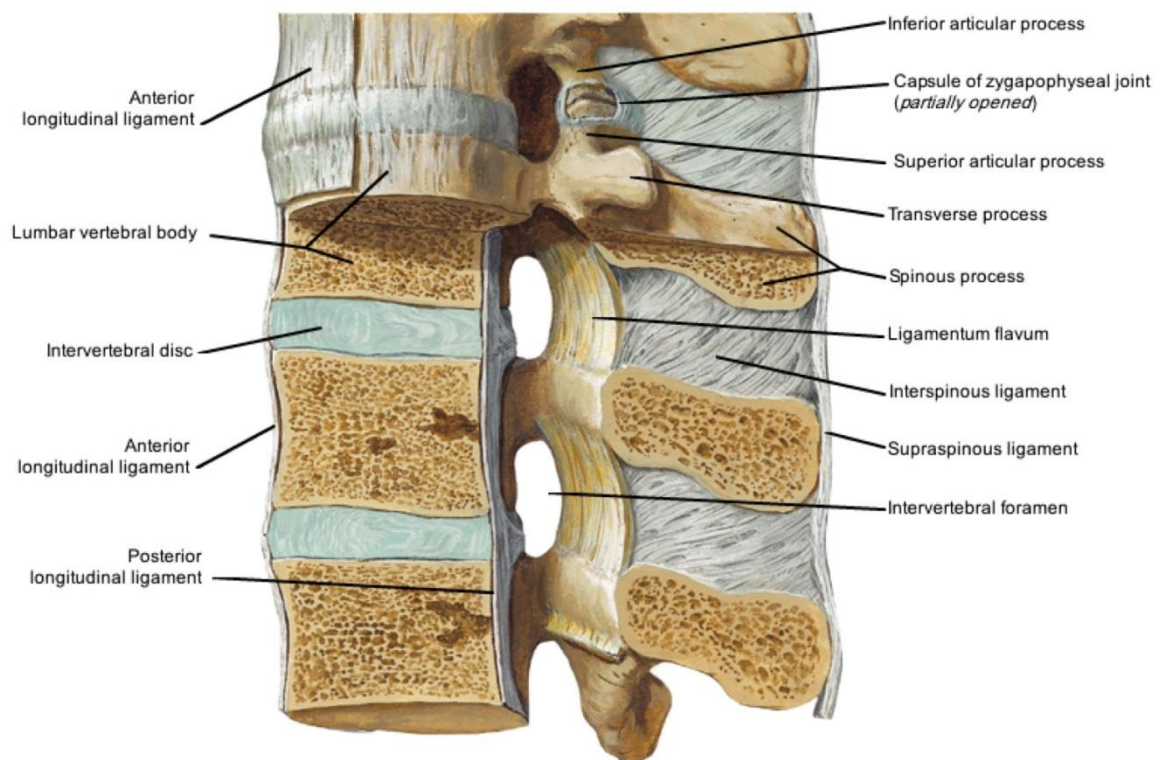
Obiettivo primario del nostro studio che ha come argomento le spondilodisciti è l'analisi dei dati ottenuti dalla revisione delle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati nel periodo 2005-2015, al fine di valutarne le caratteristiche epidemiologiche, patogenetiche, cliniche, laboratoristiche, ed analizzare i processi attuati nella diagnosi e per la terapia. Obiettivo secondario valutare quanto il nostro approccio clinico-diagnostico-terapeutico si sia discostato dai dati forniti dalla Letteratura e dalle raccomandazioni delle Linee Guida per la Diagnosi e Terapia delle Osteomieliti Vertebrali Native negli Adulti, pubblicate IDSA nel 2015, in epoca quindi successiva ai ricoveri dei pazienti analizzati.



# 1. LA PATOLOGIA

## 1.1 OSTEOMIELITI: CARATTERISTICHE GENERALI

La complessità strutturale della colonna vertebrale determina la possibilità di un coinvolgimento infettivo di ogni sua componente. Si suole oramai distinguere spondilite, spondilodiscite e discite. <sup>4</sup>



**Figura 1.** La colonna vertebrale. Disposizione di vertebre, dischi intersomatici e legamenti.

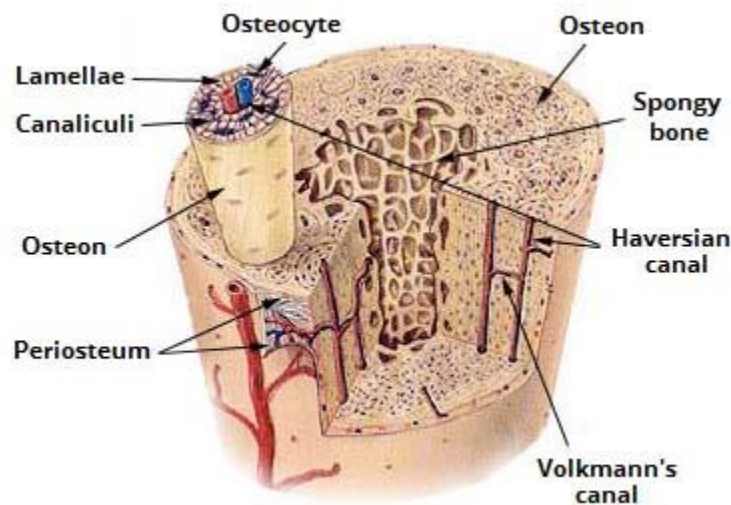
Le spondilite sono le osteomieliti della colonna vertebrale definite come infezioni con erosione ossea, che riguardano prevalentemente i corpi e più di rado gli archi vertebrali. Vengono invece definite discite i processi in cui l'infezione inizia a livello del disco; la successiva estensione del processo patologico al tessuto osseo adiacente configura il processo spondilodiscitico.

Dal punto di vista clinico, l'ampio intervallo di tempo che spesso intercorre tra l'instaurarsi del processo patologico e la diagnosi rende molto difficile la possibilità di distinguere tra un'insorgenza a livello discale o somatico poiché il coinvolgimento è spesso completo interessando somi vertebrali, disco interposto e molto frequentemente

tessuti paravertebrali. Nella pratica questi termini si usano quindi in maniera intercambiabile e spesso poco rispettosa delle rispettive definizioni. A seguire nella trattazione utilizzeremo esclusivamente il termine spondilodiscite (SD).<sup>5,6</sup>

L'osteomielite, in generale, è un processo infettivo, accompagnato da distruzione ossea, che può coinvolgere le diverse componenti dell'osso: il midollo, l'osso trabecolare e compatto, il periostio.

Le aree ossee colpite dal processo infettivo si caratterizzano per la presenza di essudato purulento contenente batteri o miceti e cellule infiammatorie. Tale materiale, tuttavia, viene a formarsi in un'area più o meno ampia (canale diafisario o lacune spugnose) ma pur sempre dotata di pareti rigide, rappresentate dal periostio. Si comprende perciò come l'accumulo del materiale purulento vada a determinare un aumento della pressione all'interno dell'osso gravando sulle altre strutture presenti, soprattutto quelle vascolari. Ne consegue un collasso dei vasi minori che provoca necrosi più o meno estesa ed espansione dell'infezione.



**Figura 2.** Struttura dell'osso.

Dal punto di vista del decorso clinico, l'osteomielite può avere un andamento acuto, rapidamente distruttivo, o subacuto-cronico che evolve in mesi o addirittura anni, caratterizzato da flogosi cronica e persistenza *in loco* dell'agente patogeno.<sup>7,8</sup>

Secondo la classificazione di Waldvogel possiamo riconoscere varie forme di osteomieliti in base al meccanismo patogenetico determinante. Le osteomieliti

ematogene, più tipiche del bambino, sostenute da una batteriemia talora successiva a un trauma o alla presenza di un focolaio infettivo a distanza setticemico.

Si differenziano poi osteomieliti da contiguità, in cui l'agente infettivo raggiunge la struttura ossea da focolai infettivi contigui, soprattutto in caso di fratture esposte, infezioni protesiche o infezioni croniche dei tessuti molli.

Infine, secondo tale classificazione, una parte di osteomieliti sono legate a insufficienza vascolare, che genera necrosi ossea e conseguente sovra-infezione, condizione caratteristica di pazienti diabetici o con insufficienza vascolare cronica.<sup>9</sup>

#### **WALDVOGEL CLASSIFICATION SYSTEM**

*Based on pathogenesis of bone infection*

##### **Osteomyelitis types:**

- Hematogenous (transported by blood; more common in children, usually involves femur or tibia; often due to trauma)
- Contiguous (transported from adjacent site; more common in adults; usually involves the long bones; often due to open fractures, infected prostheses or chronic soft tissue infections)
- Osteomyelitis due to vascular insufficiency (more common in older adults and patients with diabetes; tends to be a polymicrobial infection)

**Figura 3.** Classificazione delle osteomieliti secondo Waldvogel.

Le SD, tuttavia, mostrano alcune differenze rispetto alle altre forme di osteomielite. Infatti, mentre le osteomieliti non assiali sono più frequentemente conseguenza di traumi e fratture, le SD sono di solito di natura ematogena o secondarie ad una manovra invasiva iatrogena a livello rachideo. Molto più rare sono invece le infezioni rachidee da diffusione per contiguità.<sup>10-12</sup>

## 1.2 SPONDILODISCITI: CARATTERISTICHE GENERALI

Per quel che concerne l'**epidemiologia** delle SD l'incidenza è attualmente in aumento e si attesta attorno al 2,4:100.000 abitanti/anno, che tende a salire sino a 6,5:100.00 per i soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 anni. <sup>13,14</sup>

Anche se tutte le età possono essere interessate è evidente una tipologia bimodale di presentazione con un primo picco nei soggetti di età inferiore a 20 anni, specialmente bambini, ed un secondo picco, più consistente, tra i 50 e i 70 anni.

Le SD interessano infatti principalmente la VI e VII decade di vita, e rappresentano la forma più diffusa di osteomielite ematogena dopo i 50 anni di età. <sup>1</sup>

I maschi sembrano essere colpiti maggiormente delle femmine con un rapporto di 1.5-3:1, differenza che tuttavia non risulta presente nei soggetti di età inferiore a 20 anni.

Una menzione a parte meritano le SD tubercolari che in aree geografiche dove la tubercolosi è endemica, come l'Africa ed il Subcontinente indiano, si manifestano tipicamente in età pediatrica mentre nei paesi industrializzati si manifestano negli adulti al di sopra i 40 anni. <sup>15-19</sup>

Le **condizioni predisponenti** una SD sono suddivisibili in due categorie: condizioni sistemiche e locali.

Quelle sistemiche includono malattie croniche, quali diabete mellito, insufficienza renale cronica, cardiopatie croniche, obesità, epatiti croniche e cirrosi, neoplasie, patologie reumatologiche; condizioni di immunosoppressione, quali infezione da HIV e uso di terapia immunosoppressiva cronica; ed, infine, l'abuso di alcolici e utilizzo di droghe per via endovenosa.

Per quanto attiene le condizioni predisponenti locali riconosciamo invece pregressi traumi o fratture a livello rachideo e patologie degenerative della colonna vertebrale, quali osteoporosi, discopatie, spondiloartrosi, spondilolistesi, spondilite anchilosante. Anche l'età avanzata, di per sé, così come l'aumento degli interventi chirurgici e le manovre invasive a livello rachideo possono essere considerati fattori predisponenti la SD. <sup>1,20-25</sup>

Le SD **possono interessare** ogni tratto della colonna vertebrale, anche se il distretto più frequentemente coinvolto dal processo infettivo è quello lombare. Nella maggior parte dei casi sono coinvolte due vertebre contigue, talvolta possono però essere interessate più di due vertebre contigue. Infine la localizzazione multipla, ovvero il coinvolgimento contemporaneo di più tratti distanti tra loro, è raro ma possibile.<sup>26,27</sup>

Dal punto di vista dei **meccanismi patogenetici** riconosciamo 3 forme:

Le SD da diffusione ematogena sono le più frequenti in tutte le fasce d'età, rappresentando il 60-80% dei casi; sono successive ad un episodio batteriemico a partenza da un focolaio infettivo:

- primitivo: endocardite, ascessi variamente localizzati, infezioni cutanee, infezioni urinarie o polmonari, infezioni osteoarticolari a distanza.
- secondario ad un intervento chirurgico o a una manovra invasiva a distanza: chirurgia pelvica, uro-genitale, cardiaca, vascolare, posizionamento di cateteri intravascolari.<sup>28,29</sup>

In alcuni casi possono essere successive a batteriemie da uso di droghe per via endovenosa.

Spesso sono presenti contestuali fattori di rischio che possono aumentare la suscettibilità dell'osso all'instaurarsi del processo infettivo.

Per tale gruppo di SD la comprensione della vascolarizzazione della colonna nelle varie fasi della vita può aiutarci a spiegare due differenti tipologie di patologia, una tipica dei bambini e l'altra degli adulti. In età giovanile e particolarmente nei bambini l'interessamento discale ed osseo è in genere limitato: in tale fascia d'età il disco vertebrale è infatti vascolarizzato poiché sono presenti multiple anastomosi arteriose, derivate dalle arterie intraossee che penetrano sino all'interno del disco e che andranno incontro a involuzione intorno alla terza decade di vita. Nei bambini un episodio batteriemico può generare un embolo settico che causa infarto osseo tendenzialmente limitato al disco intervertebrale con conseguente discite, poiché le numerose anastomosi riescono a garantire comunque un buon apporto arterioso limitando il danno.

Nell'adulto invece il disco è avascolarizzato e l'osso spongioso subcondrale è irrorato da arterie terminali: in corso di batteriemia un embolo settico può generare un infarto osseo esteso che successivamente potrà espandersi ai corpi vertebrali adiacenti tramite la rete vascolare intermetafisaria.<sup>30-32</sup> L'arteria segmentale irrorata due corpi vertebrali adiacenti e il disco interposto per cui nelle SD da diffusione ematogena la via arteriosa sembra quella più probabile, attraverso un'embolia settica da focolai a distanza.<sup>33</sup>

Le SD da inoculo diretto sono secondarie ad un intervento chirurgico o ad una manovra invasiva loco-regionale (infiltrazioni a scopo antalgico e/o anti-infiammatorio, chemionucleolisi, posizionamento di cateteri peridurali e chirurgia spinale), più raramente a traumi diretti. Per queste forme si è assistito ad un netto incremento di incidenza tanto da coprire, nell'ultima decade, il 15-40% di tutti i casi.<sup>34-36</sup>

Le SD da diffusione per contiguità sono poco frequenti, rappresentando il 3% di tutte le SD; possono derivare da focolai infettivi adiacenti come ascessi del muscolo psoas, empiemi pleurici, mediastiniti, ascessi peri-protetici aortici, diverticoliti.<sup>12</sup>

Le SD da inoculo diretto e da diffusione per contiguità invece sono quasi esclusive degli adulti.

Le SD riconoscono quasi sempre un'**eziologia** monomicrobica, le forme polimicrobiche sono invece rare e si manifestano di solito in condizioni di immunodepressione od in presenza di ulcere da decubito.

Le SD sono generalmente causate da batteri e miceti, molto più raramente da parassiti. Tra i batteri si è soliti riconoscere forme piogeniche, tubercolari e brucellari, queste ultime oggi presenti solo in alcune aree geografiche.

Per questioni di ordine eziologico, clinico e patogenetico, si distingueranno di seguito le SD in forme batteriche, micotiche e tubercolari.<sup>37</sup>

Il patogeno più frequentemente coinvolto nelle forme batteriche è *S. aureus*, nella maggior parte dei casi meticillino sensibile, talvolta invece meticillino resistente. A seguire sono coinvolti, in ordine di frequenza, streptococchi spp., stafilococchi

coagulasi negativi (CNS), enterobatteri (soprattutto *E. coli*), *P. aeruginosa* e enterococchi.<sup>38</sup>

Tuttavia è importante considerare che la distribuzione dei microrganismi coinvolti varia in parte in relazione alla patogenesi dell'infezione e alle condizioni predisponenti del soggetto. Mentre *S. aureus* rimane la specie dominante sia nelle forme ematogene, dove è responsabile del 20-50% dei casi, che in quelle da inoculo diretto (dal 17% al 33% dei casi), si nota come i CNS siano più frequentemente causa di SD da inoculo diretto piuttosto che di SD ematogene: rispettivamente 13-29% e 5-7%.

Quando la diffusione è ematogena inoltre possiamo notare che, a seconda del focolaio infettivo di partenza, i batteri implicati possano variare: nelle forme a partenza da un'endocardite i patogeni più frequentemente isolati sono streptococchi, stafilococchi ed enterococchi; in quelle a partenza da un focolaio genito-urinario o intestinale ritroviamo di solito *Enterobacteriaceae* (ad esempio *E. coli* o *P. mirabilis*); nei soggetti tossicodipendenti i batteri isolati sono per solito *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

Le forme da diffusione per contiguità, invece, possono avere carattere polimicrobico, soprattutto in caso di SD sacrali successive ad ulcere da decubito.<sup>12</sup>

Esistono, infine, agenti eziologici che si riscontrano di rado nelle SD, quali *S. typhi*, tipica delle aree geografiche ad elevata endemia per questo patogeno, e batteri anaerobi.<sup>6,12</sup>

Le SD micotiche tendenzialmente riconoscono una patogenesi ematogena; sono forme rare e per lo più sostenute da *C. albicans*, più raramente da *Candida non albicans*, *C. neoformans* o *Aspergillus* spp. Nelle SD ad eziologia fungina il comune denominatore sembra essere l'immunodepressione dell'ospite, secondaria a condizioni quali diabete mellito, terapia steroidea, chemioterapia, uso di droghe per via endovenosa, malnutrizione.<sup>39,40</sup>

Le forme tubercolari sono sempre a diffusione ematogena e sono più tipiche dei soggetti immunodepressi, od in migranti provenienti dall'Africa sub-sahariana o dal subcontinente Indiano: nel 33-52% dei casi si tratta di soggetti con anamnesi positiva per malattia tubercolare o con infezione in atto, prevalentemente a livello polmonare o genito-urinario.

Infine in un'alta percentuale di casi, a seconda delle casistiche, il patogeno responsabile non viene isolato: il 28-53% dei casi a diffusione ematogena ed il 28-66% di quelli da inoculo diretto rimangono ad eziologia ignota <sup>12</sup>

La **sintomatologia** delle SD è subdola ed aspecifica e questo è sostanzialmente il motivo principale del ritardo diagnostico che caratterizza questo tipo di infezione.

Il lasso di tempo che intercorre tra la presentazione dei sintomi e la diagnosi varia anche in relazione alla tipologia di SD: per le forme ematogene il ritardo diagnostico è compreso tra 4 e 13 settimane che raggiunge 24-32 settimane per le SD tubercolari.

Per le SD successive ad inoculo diretto invece il ritardo diagnostico è minore, compreso tra 1-16 settimane dalla procedura invasiva. <sup>12</sup>

La sintomatologia è rappresentata caratteristicamente da dolore e rigidità, a cui talora si può aggiungere febbricola o febbre.

Il *dolore*, presente nel 90% dei pazienti, è localizzato nella sede di SD presentandosi come lombalgia, toracoalgia o cervicalgia; è un dolore costante, che tende ad esacerbarsi con il movimento particolarmente nel passaggio dalla posizione supina o seduta a quella clinostatica nelle forme toraciche e lombari. Possibile una accentuazione della sintomatologia dolorosa in tutte quelle situazioni in cui si determini un aumento della pressione endoaddominale (tosse, defecazione) e, invece, una regressione in posizione prona. La palpazione e la percussione della zona interessata possono evocare od accentuare la sintomatologia dolorosa.

Non frequentemente il dolore può avere le caratteristiche di un radicolopatia con irradiazione lungo i dermatomeri corrispondenti; raramente è anche possibile che il dolore sia assente. <sup>41</sup>

L'importanza della sintomatologia dolorosa è avvallata anche dalle linee guida IDSA <sup>3</sup> secondo le quali la diagnosi di SD deve essere presa in considerazione ogni qualvolta i pazienti presentino:

1. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore preesistente, associato a febbre.



2. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre-esistente, associato ad un innalzamento di VES o PCR.
3. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre-esistente, associato a batteriemia o endocardite.
4. febbre, associata a sintomi neurologici di nuova insorgenza con o senza dolore al rachide.
5. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre-esistente successivo ad un episodio recente di sepsi da *S. aureus*.

La *rigidità* è altro sintomo comune ed è sostenuto dalla contrattura muscolare che comporta, tra l'altro, limitazione funzionale; è presente nel 97-100% dei casi.<sup>12</sup>

La *febbre* è un segno importante nella clinica delle SD ma è incostante, manifestandosi con percentuali variabili dal 14% al 75% delle casistiche; nelle SD ematogene non tubercolari è più frequente riscontrare una temperatura superiore a 38°C, ovviamente in relazione all'episodio od agli episodi batteriemicici.<sup>12</sup>

In un 15% dei casi si possono manifestare *deficit neurologici* diversi a seconda della sede di SD: nelle forme cervicali si può arrivare a tetraplegia, in quelle toraciche a paraplegia, nelle forme lombari e lombo-sacrali si possono configurare deficit singoli o multipli a carico delle radici spinali, o disturbi di incontinenza urinaria e fecale per il coinvolgimento della radici della cauda. Più frequentemente però si manifestano sintomi minori, quali deficit sensitivi e motori eventualmente associati ad iporeflessia e con positività del segno di Lasegue.<sup>42</sup>

Ulteriori sintomi includono sintomi costituzionali aspecifici quali anoressia, perdita di peso e malessere generale.

Le SD tubercolari si presentano pressoché con la stessa sintomatologia, sebbene in modo più sfumato e subdolo, ma i deficit neurologici si osservano con una maggiore frequenza; l'ischemia vertebrale, dovuta sia a fenomeni trombotici, sia alla pressione diretta esercitata dai processi destruenti tipici del morbo di Pott, sembrano essere i fattori determinanti. In un 20% delle forme tubercolari, inoltre, è presente la concomitante sintomatologia dell'infezione a distanza prevalentemente polmonare.<sup>43,44</sup>

Le **complicanze** dipendono dal tratto di colonna interessato e dall'estensione del processo infettivo ma l'ascesso epidurale o subdurale, la meningite, il collasso vertebrale con conseguente instabilità spinale e il progressivo coinvolgimento neurologico sono aspetti che possono complicare una SD di qualsiasi livello.

L'ascesso epidurale è una seria complicanza che si presenta nel 4-38% dei casi.<sup>45</sup> Sembra essere maggiormente associato alle SD cervicali ed a condizioni di rischio quali malattie croniche, in particolare diabete. L'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RM) sembra essere determinante nel differenziare questa condizione dalla presenza di tessuto di granulazione epidurale ed il drenaggio chirurgico è di fondamentale importanza, in associazione alla terapia medica qualora l'ascesso sia di grandi dimensioni o determini mielopatie sintomatiche.<sup>46-48</sup>

Il crollo patologico dei somi vertebrali può realizzarsi per significativa rarefazione ossea ed eventualmente su vertebre già sede di osteoporosi. Può manifestarsi con acuto e improvviso aggravamento della sintomatologia algica o con cronica deformità della colonna vertebrale con produzione di gibbo da cuneizzazione anteriore dei corpi vertebrali.

Sia in caso di ascesso epidurale che di crollo vertebrale si può avere una compressione acuta midollare o della cauda equina che richiedano interventi decompressivi d'urgenza. Altra complicanza, molto più rara delle precedenti, è l'estensione per contiguità al rivestimento meningeo con conseguente meningite.

Una grave, ma eccezionale problematica di ordine sistemico, è l'instaurarsi di un franco quadro settico tale da richiedere supporto emodinamico.<sup>45</sup>

Le forme tubercolari sono maggiormente responsabili, rispetto alle altre SD, di deformità scheletriche importanti, quali cifosi e gibbo, che si sviluppano a seguito della graduale distruzione dei corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali.<sup>43</sup>



**Figura 4.** Le deformità del morbo di Pott, o SD tubercolare.

Per quanto riguarda i **dati di laboratorio** i parametri da valutare sono aspecifici e di difficile interpretazione qualora esistano patologie infettivo-infiammatorie concomitanti. È quindi fondamentale una visione complessiva del paziente che tenga conto di anamnesi, clinica, *imaging* in associazione ai dati ematobiochimici.

In generale si può notare un incremento da lieve a marcato degli indici di flogosi, come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR), associato o meno a leucocitosi neutrofila per solito modesta.<sup>12</sup>

La VES risulta aumentata in circa il 90% dei casi, con valori medi che oscillano da 43 mm/h a 87 mm/h.<sup>1</sup> Tuttavia il suo valore non correla con la gravità dell'infezione o l'età del paziente. Dallo studio di Carragee, che si propone di indagare l'andamento della VES nelle SD come possibile fattore predittivo della risposta alla terapia ad un mese dall'inizio del trattamento conservativo, si osserva come una caduta della VES durante il primo mese di trattamento sia certamente un fattore prognostico positivo. Tuttavia, il successo della terapia si è dimostrato presente anche nel 40% dei casi che hanno mostrato valori persistentemente elevati di VES o, addirittura, un aumento di tale parametro. In virtù di ciò si comprende come nel follow-up del paziente sia opportuno dare la giusta rilevanza ad un valore elevato di VES e valutarlo sempre in relazione ad altri parametri, tra i quali, il più importante è di ordine clinico e rappresentato dalla riduzione della sintomatologia dolorosa.<sup>49</sup>

La PCR, seppur anch'essa aspecifica, sembra essere un indice più utile della VES e dovrebbe essere utilizzata per il follow-up delle SD.<sup>50</sup> Le alterazioni della PCR possono essere più o meno marcate in funzione dell'eziologia: infatti risulta essere maggiormente elevata nelle SD non tubercolari rispetto alle forme tubercolari.

Una menzione a parte va fatta per le forme da inoculo diretto ed in particolare per le SD post-chirurgiche: nell'analizzare i valori della VES dobbiamo infatti da considerare che questi sono routinariamente elevati per 1-2 settimane, talvolta fino anche 6 settimane, dopo un intervento chirurgico per cui tale parametro non può essere considerato un utile marcatore per le SD post-operatorie. In questi casi infatti si preferisce utilizzare il parametro PCR, per il quale i tempi di aumento e normalizzazione sono più rapidi. Importante valutare VES e PCR nel periodo pre-operatorio per un migliore interpretazione dei dati durante il follow-up successivo.<sup>51</sup>

La *conta leucocitaria*, spesso normale, può aumentare nel 35% dei pazienti ma raramente è superiore a 12.000 cellule/mm<sup>3</sup>.

Il dosaggio di procalcitonina non è utile per la diagnosi di SD e non viene utilizzato, così come quello di fibrinogeno ed alfa2globuline.

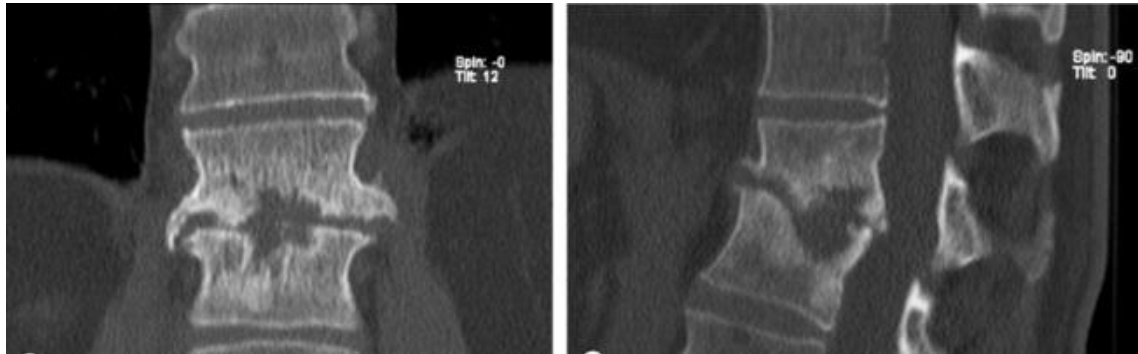
Tra gli **esami strumentali** possibili, la radiografia è la metodica meno utile per porre diagnosi. È di solito usata come test di screening di fronte ad una sintomatologia aspecifica, ma se l'anamnesi, la clinica e altri parametri depongono già a favore di una possibile SD si tende ad eseguire *in primis* esami più sensibili e specifici. Le prime alterazioni indicative di una SD, quali rarefazione trabecolare e rimaneggiamento osseo, si osservano infatti alla radiografia solo dopo un periodo di 2-8 settimane dalla comparsa dei sintomi.<sup>6</sup> Altre alterazioni osservabili, ma la cui assenza non esclude la diagnosi, sono l'assottigliamento del disco, la riduzione di spessore del corpo vertebrale, l'edema dei tessuti molli e l'erosione delle limitanti somatiche.<sup>52,53</sup>



**Figura 5.** Fratture vertebrali patologiche in SD L1-L2. Radiografia standard.

La tomografia assiale computerizzata (TC) è l'esame che permette di valutare con maggiore accuratezza, e prima di quanto sia possibile con la radiografia standard, le anomalie ossee quali ad esempio irregolarità delle limitanti somatiche affrontate fino ad erosioni precoci dei piatti vertebrali. La TC può evidenziare inoltre l'ipodensità e l'appiattimento del disco intersomatico, raccolte ascessuali ipodense, o edema e ispessimento dei tessuti molli paravertebrali. La sensibilità della metodica può essere aumentata con l'utilizzo del mezzo di contrasto: l'*enhancement* contrastografico delle strutture coinvolte è sempre indicativo di uno stato infiammatorio.

L'utilità di radiografia e TC tuttavia è anche legata al ruolo di tecniche-guida nell'esecuzione di biopsie vertebrali (in scopia) e nel drenaggio delle raccolte paravertebrali (spesso TC o eco-guidate), procedure necessarie ai fini dell'ottenimento dei dati microbiologici.



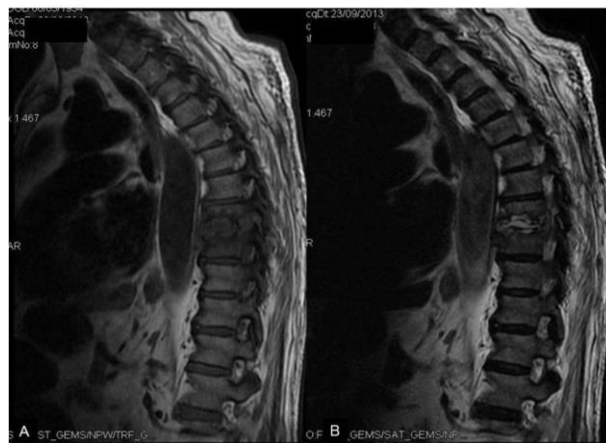
**Figura 6.** Irregolarità del piatto vertebrale, erosione ossea e distruzione discale in una SD piogenica. Reperto TC.

La RM è considerata la metodica di scelta per la diagnosi di una SD con una sensibilità del 93-96% e una specificità del 93-97%.<sup>6</sup> È infatti capace di differenziare processi infettivi-infiammatori da patologie neoplastiche, fornendo anche una migliore definizione degli spazi paravertebrali ed epidurali rispetto alle altre metodiche di *imaging*. Permette inoltre di valutare l'eventuale compressione sulle radici della cauda o sul midollo spinale.

La risposta infiammatoria al processo infettivo consiste nella formazione di edema a livello osseo, questo cambiamento nello stato di idratazione delle vertebre può essere osservato con la RM, ma non con la TC o con la radiografia, che dimostrano la presenza di una SD solo quando si sia sviluppata distruzione ossea. Proprio per questo motivo la RM è la metodica che più precocemente riesce a evidenziare un processo spondilodiscitico. Gli elementi indicativi sono rappresentati da riduzione dell'intensità di segnale del corpo vertebrale e del disco nelle immagini T1-pesate e, viceversa, incremento dell'intensità di segnale in quelle T2-pesate. L'iperintensità del grasso del midollo osseo visibile in T1 e l'utilizzo di una sequenza STIR per la soppressione del grasso in T2, aumentano il contrasto tra la zona sana e quella patologica permettendo di visualizzare la lesione in modo migliore. Anche in questo caso l'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico, gadolinio, permette di valutare accentuazioni dell'intensità di segnale legate al processo infiammatorio-infettivo.

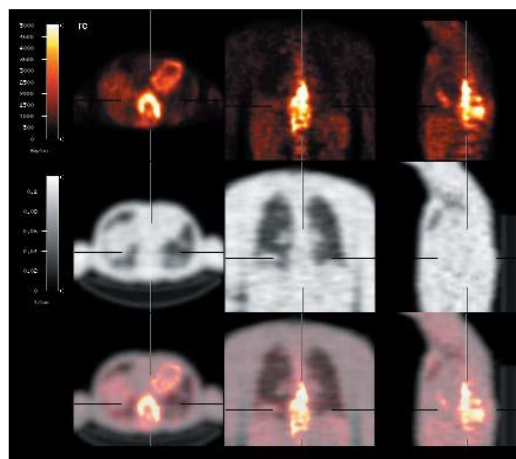
La RM aiuta anche nella distinzione tra forme non tubercolari e tubercolari. Queste ultime, infatti, di solito non presentano interessamento del disco, reperto analogo anche nelle forme neoplastiche che entrano perciò in diagnosi differenziale, e sono inoltre suggerite dalla presenza di estesi ascessi paravertebrali, interessamento meningeo, interessamento multiplo di livelli non contigui e ampie distruzioni ossee.

La RM tuttavia pone delle problematiche di sovrastima del processo infiammatorio, sia nelle forme post-chirurgiche, a causa del tessuto reattivo legato alla fisiologica infiammazione e cicatrizzazione, sia nel follow-up della malattia, dal momento che l'edema intraosseo tende a protrarsi per tempi maggiori rispetto a quelli della guarigione clinica della malattia.<sup>54-56</sup>



**Figura 7.** Edema, erosione discale e distruzione dei piatti vertebrali in SD D9-D10. Reperto RM in sequenza T1 (A) e T2 (B).

La PET-TC con Fluoro-Desossiglucosio [ $^{18}\text{F}$ ]FDG non è una delle metodiche di prima istanza ma può essere utilizzata nel monitoraggio della risposta al trattamento o nella diagnosi differenziale con le forme degenerative quando RM o TC siano risultate non conclusive.<sup>57-59</sup>



**Figura 8.** SD D9-D12. Reperto PET-TC.

Le tecniche di Medicina Nucleare hanno un ruolo molto importante nell'evidenziare precocemente la presenza di un processo infiammatorio, in relazione all'aumentata permeabilità vascolare tipica della flogosi che rende possibile l'accumulo di indicatori marcati specifici nella sede interessata. I marcatori utilizzabili sono i seguenti:

- Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP: i difosfonati, marcati con il tecnezio, hanno una struttura simile al pirofosfato inorganico e legando i cristalli di idrossiapatite tendono a concentrarsi nelle aree colpite da rimaneggiamento osseo. La metodica trifasica di rilevazione permette di valutare la fase vascolare subito dopo l'iniezione del tracciante, la fase di "*blood pool*" (a 10 minuti), ovvero di distribuzione del farmaco in rapporto alla vascolarizzazione dei tessuti ed all'eventuale coinvolgimento flogistico, e la fase tardiva (a 3 ore), legata invece all'adesione del difosfonato ai cristalli ossei e quindi indicativa di rimaneggiamento osseo. Nell'osteomielite si realizza un accumulo del marcatore nelle sedi di infezione in tutte e tre le fasi. Nei pazienti anziani sono possibili falsi negativi, probabilmente in relazione ad aree ischemiche che non permettono la diffusione del tracciante.
- Scintigrafia con  $^{67}\text{Ga}$ -citrato: il Gallio ha un meccanismo di accumulo ancora poco noto, probabilmente legato alla sua affinità per la transferrina, proteina per la quale le aree flogistiche e neoplastiche possiedono un alto numero di recettori. Il Gallio sarebbe inoltre in grado di legarsi con buona affinità alla lattoferrina, proteina prodotta dai granulociti e presente in notevoli quantità nell'infiltrato infiammatorio. Per tali motivi, soprattutto in passato, questa metodica era utilizzata per la diagnosi di patologie infettive, in particolare nelle forme tubercolari. Il suo limite è rappresentato dalla possibilità di falsi positivi in caso di patologie linfoproliferative.
- Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC (o in passato  $^{111}\text{In}$ -oxina-WBC): i leucociti autologhi marcati con isotopi radioattivi forniscono immagini di difficile interpretazione ma molto utili. Nelle primissime fasi dell'infezione infatti l'accumulo leucocitario nella sede dell'infiammazione determina una ipercaptazione del tracciante; nelle fasi successive al contrario la sede dell'infezione apparirà piuttosto come un "minus", con deficit di captazione legato al verificarsi di trombosi e ischemia locale.<sup>60</sup>
- Scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -biotina: la biotina, o vitamina H, è un fattore di crescita

batterica. Tale proteina è quindi in grado di accumularsi nei tessuti ove siano presenti batteri biotina-dipendenti e se marcata è in grado di fornire utilissime immagini scintigrafiche. Può essere legata al chelante DTPA e può essere iniettata da sola o preceduta dall'avidina, proteina in grado di accumularsi nei tessuti infiammatori e caratterizzata dalla capacità di creare con la biotina dei complessi non covalenti ma ad elevata stabilità. I micobatteri ed i miceti non utilizzano la biotina come fattore di crescita, e nelle SD da essi determinate le immagini risulteranno quindi negative. Un apparente falso negativo accompagnato da questa consapevolezza può essere uno strumento utile per differenziare già dall'*imaging* una eziologia diversa da quella piogenica soprattutto se al dato della negatività con biotina si aggiunge quello della positività con leucociti autologhi marcati. Importanti lavori su questo tema sono stati pubblicati dalla U.O. Medicina Nucleare della AOUP, con la collaborazione della U.O. Malattie Infettive, tuttavia dal 2010 la scintigrafia con biotina non viene più utilizzata.

Può essere eseguita in aggiunta l'ecografia dei tessuti molli paravertebrali, utile soprattutto per studiare eventuali raccolte e come guida per il loro drenaggio.

Le metodiche di *imaging* illustrate aiutano anche nella **diagnosi differenziale**, che deve essere posta con patologie degenerative delle vertebre e del disco, con fratture osteoporotiche o patologiche, con metastasi vertebrali e spondilite anchilosante. Talora pielonefriti acute, ascessi addominali e appendiciti possono avere un quadro clinico simile a quello di una SD. Quando l'*imaging* non sia risolutivo per la diagnosi differenziale può essere utile procedere con un prelievo bioptico.<sup>5,45</sup>

Fondamentale, soprattutto al fine di impostare una terapia adeguata, è l'ottenimento di **dati microbiologici**. Le tecniche solitamente utilizzate per il raggiungimento eziologico sono rappresentate dall'ago-biopsia vertebrale e dalle emocolture. Altri esami possono essere eseguiti in funzione dell'orientamento diagnostico come il drenaggio di ascessi paravertebrali o la toilette di una infezione post-chirurgica.



L'ago-biopsia vertebrale è eseguita solitamente sotto guida radiografica (in scopia) ma può avvalersi anche della TC. La procedura si effettua in anestesia locale con il paziente prono o in decubito laterale, monitorando i parametri vitali per tutta la durata dell'esame. L'acquisizione di immagini preliminari permette di pianificare la migliore direzione che l'ago deve avere per raggiungere la lesione. L'ago-biopsia può essere eseguita con ago sottile o con *cutting-edge*, il primo di solito utilizzato per aspirare materiale liquido o per ottenere un prelievo discale, il secondo per ottenere una quantità di materiale quantitativamente maggiore eseguendo prelievi sull'osso o sui tessuti molli. Una volta eseguito il prelievo si procede con le indagini microscopiche e colturali e con i saggi di suscettibilità antibiotica-antimicrobica. È consigliato eseguire colture per germi comuni, miceti e micobatteri inoculando direttamente in piastra od in flaconi da emocoltura. Tuttavia, il raggiungimento del dato microbiologico dipende anche dalla quantità di materiale prelevato: in circa la metà dei casi infatti non si arriva a identificare il patogeno coinvolto anche a causa della scarsità del materiale ottenuto.<sup>5</sup> Alcuni Autori raccomandano una seconda biopsia quando la prima sia risultata negativa<sup>61</sup>, altri considerano la negatività dell'esame come un'indicazione all'esecuzione della biopsia "open", la quale è associata ad una maggior probabilità di isolamento del patogeno ma anche, ovviamente, a una maggiore invasività.<sup>11,62</sup> L'ago-biopsia vertebrale rimane comunque la metodica più specifica per ottenere una diagnosi di certezza, dovrebbe infatti essere sempre eseguita, per aumentarne la sensibilità, prima dell'inizio della terapia antibiotica, salvo la presenza di gravi complicanze in atto come ad esempio ascessi peridurali.



**Figura 9.** Paziente con SD D3-D4. Ago-biopsia in scopia.

Le emocolture sono il metodo più immediato per ottenere risultati microbiologici. Esse risultano tuttavia positive nel 35%-63% delle forme ematogene e in una percentuale ancora minore per le forme da inoculo diretto (14%). La probabilità di isolare il microrganismo aumenta quando queste vengano eseguite al picco febbrile o dopo l'esecuzione di un'ago-biopsia vertebrale, che può associarsi a batteriemie transitorie.<sup>12</sup> In tutti i casi comunque dovrebbero essere eseguite emocolture, sia per valutare se un'infezione già documentata con l'ago-biopsia abbia dato esito a batteriemia, sia per perseguire una diagnosi microbiologica laddove le altre metodiche non abbiano dato esito positivo.

Le Linee Guida de *La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française* (SPILF) suggeriscono di eseguire nelle forme ematogene almeno 2-3 emocolture al sospetto diagnostico. Se esse risultassero negative, viene consigliato di effettuare ago-biopsia vertebrale, seguita da 2 emocolture nelle 4 ore successive alla procedura. Questo algoritmo diagnostico consentirebbe di isolare il microrganismo responsabile nel 72-78% dei casi. Nelle forme da inoculo diretto, invece, l'esame principe rimane l'ago-biopsia, dal momento che le emocolture risultano quasi sempre negative.<sup>12</sup>

L'obiettivo primario del **trattamento** delle SD è quello di eradicare l'infezione, ristabilire e preservare la struttura e la funzione della colonna vertebrale ed alleviare la sintomatologia dolorosa. Ciò può essere perseguito con un trattamento conservativo che comprenda la terapia antimicrobica, la fisioterapia e l'immobilizzazione, quest'ultima quando il dolore sia rilevante o il rischio di instabilità vertebrale elevato. Altro pilastro del trattamento conservativo è un attento monitoraggio clinico e strumentale per evidenziare l'eventuale comparsa di instabilità vertebrale o compromissione neurologica. Nei casi di importante estensione del processo infettivo con erosioni o cedimenti vertebrali ed in quelli con coinvolgimento neurologico acuto si può arrivare al trattamento chirurgico rispettivamente di toilette e correzione dei difetti o di decompressione.

La problematica della terapia medica delle SD, tuttavia, è essenzialmente legata al fatto che mancano, ad oggi, studi prospettici randomizzati che guidino la durata e la scelta

del trattamento. Infatti la pratica si basa su considerazioni teoriche che riguardano lo spettro antimicrobico e la capacità di penetrazione del farmaco nell'osso e nel disco, in associazione a considerazioni che comprendono effetti collaterali possibili e praticità di somministrazione.<sup>6</sup>

*Penetrazione dell'antimicrobico nell'osso e nel disco:* in base alla capacità di penetrazione a livello dell'osso si osserva che fluorochinoloni, clindamicina e rifampicina presentano un'ottima capacità di concentrarsi nel tessuto osseo; per beta-lattamici (penicilline, cefalosporine e carbapenemi), glicopeptidi (vancomina e teicoplanina), fosfomicina e cotrimossazolo tale capacità è intermedia; scarsa per gli aminoglicosidi, sebbene comunque aumenti in presenza di un processo infiammatorio. Riguardo la penetrazione a livello del disco, invece, non si hanno dati soddisfacenti: i beta-lattamici non riescono a raggiungere livelli terapeutici, che sembrano invece essere raggiunti da clindamicina, aminoglicosidi e glicopeptidi almeno nei modelli animali.<sup>63</sup>

*Durata della terapia:* la durata totale del trattamento non è univoca e sarebbe opportuno farsi guidare dalla clinica, dagli esami emato-biochimici e dall'*imaging* per valutarne l'interruzione o la prosecuzione. La durata media è compresa tra  $16,1 \pm 4,8$  settimane e 4,5 mesi, con terapie più prolungate in caso di età avanzata, complicanze neurologiche e infezione da *S. aureus*.

La terapia è iniziata per via parenterale nel 90% dei casi con durata media di 4-6 settimane, con successivo switch a terapia orale, per la quale la durata è estremamente variabile.<sup>12</sup>

*Terapia empirica:* l'ottenimento di dati microbiologici è fondamentale al fine di impostare una terapia mirata. Quest'ultima ha maggiori probabilità di successo rispetto a quella empirica, la quale è anche associata a una maggiore incidenza di complicanze, ad esempio diarrea da *C. difficile*: la terapia empirica dovrebbe pertanto essere riservata ai pazienti che presentino uno stato settico ed iniziata solo dopo aver prelevato emocolture, almeno 3 a distanza di 30 minuti l'una dall'altra. La terapia empirica deve essere rivolta verso *S. aureus*, eziologia più probabile, e patogeni Gram-negativi. Per l'eziologia stafilococcica le "Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti" suggeriscono di valutare attentamente il rischio di infezione da *S. aureus* meticillino resistente (MRSA), in base anche alla storia clinica del paziente, e di procedere secondo il seguente schema<sup>64</sup>:

	Parenteral therapy	Dosages	Oral therapy <sup>d</sup>	Dosages
Without risk factors for MRSA <sup>a</sup>	Amoxiclav or Ceftriaxone ± Rifampin	2.2 g t.i.d	Flucocaxillin or	1 g q.i.d
		2 g o.d.	Amoxiclav (1 g t.i.d) or	1 g t.i.d
With risk factors for MRSA <sup>b</sup>	Vancomycin or Teicoplanin <sup>c</sup> or Linezolid or Daptomycin ± rifampin	600 mg o.d.	Moxifloxacin (400 mg o.d.) or Ciprofloxacin or Levofloxacin or Co-trimoxazole or Doxycycline or minocycline ± rifampin	400 mg o.d. 500-750 mg b.i.d. 500 mg o.d. or b.i.d. 960 mg b.i.d. 100 mg b.i.d. 600 mg o.d.
		1 g b.i.d	Linezolid or	600 mg b.i.d
		10-12 mg/kg o.d., first day b.i.d	Co-trimoxazole or	960 mg b.i.d
		600 mg b.i.d	Doxycycline or minocycline ± rifampin	100 mg b.i.d
		6 mg/kg o.d.		600 mg o.d.
		600 mg o.d.		600 mg o.d.

**Tabella 1.** Terapia empirica anti-stafilococcica: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti.

*Terapia mirata:* la scelta degli antibiotici da utilizzare non è sempre indicata univocamente in Letteratura. Generalmente si fa riferimento alle Linee Guida per il trattamento delle osteomieliti, che tengono conto della distribuzione dei farmaci nell'osso ma meno di quella nel disco. Riportiamo di seguito indicazioni delle Linee Guida Italiane <sup>64</sup>:

Microorganisms	Antibiotics	Grading
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	Oxacillin ± rifampin	A-II
	Amoxicillin/clavulanic acid ± rifampin	A-II
	Ciprofloxacin or Levofloxacin or	A-I
	Moxifloxacin + rifampin	A-II
	Co-trimoxazole or	A-III
	Minocycline ± rifampin	A-III
	Clindamycin	A-III
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Teicoplanin or Vancomycin ± rifampin	A-II
	Co-trimoxazole or Minocycline ± rifampin	A-II
	Linezolid ± rifampin	A-II
	Daptomycin	A-II
<i>Streptococcus</i> spp.	Amoxicillin	B-III
	Levofloxacin or moxifloxacin	B-III
	Ceftriaxone	B-III
	Clindamycin	B-III
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ciprofloxacin or levofloxacin	B-III
	Ceftriaxone	B-III
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepime or ceftazidime	B-III
	Ciprofloxacin or levofloxacin	B-III
	Piperacillin/tazobactam	B-III
	Meropenem or imipenem	B-III

**Tabella 2.** Terapia mirata: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti.

Poichè i Gram-positivi, particolarmente *S. aureus*, sono i maggiori responsabili delle infezioni ossee, ed essendo in aumento la diffusione di MRSA, sono sempre più usati i più recenti antibiotici ad azione antistafilococcica: daptomicina e linezolid. La daptomicina infatti è attiva contro i Gram-positivi, anche multi-resistenti, comunemente

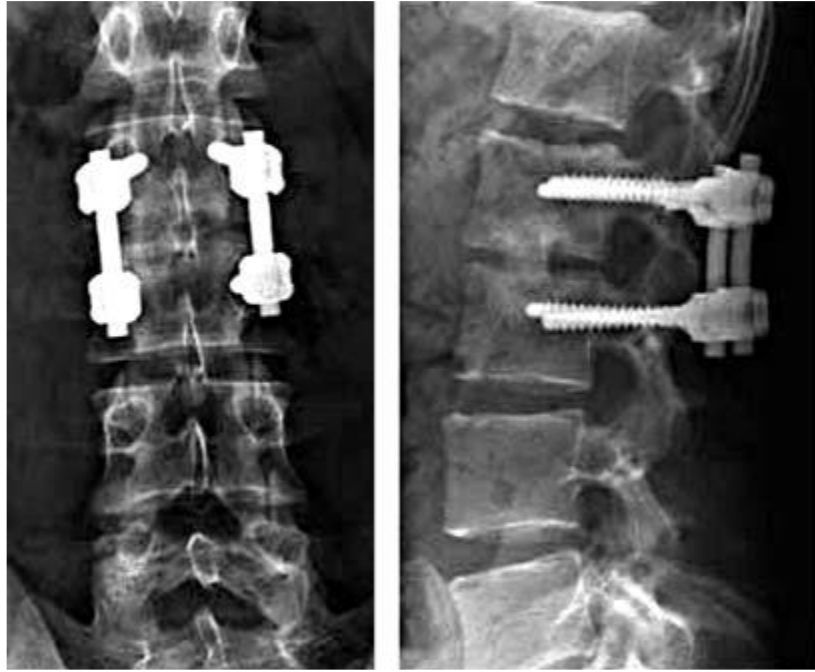
riscontrati nelle osteomieliti e nelle infezioni articolari, è ben tollerata e il tasso di eventi avversi è basso; basso è anche il rischio di resistenza.<sup>65</sup> Anche il linezolid presenta interessanti proprietà: è l'unico antibiotico attivo contro Gram-positivi multi resistenti con eccellente biodisponibilità orale e concentrazioni terapeutiche adeguate a livello di tutti i distretti inclusi osso e spazio discale.<sup>66,67</sup>

Per le SD micotiche da *Candida* spp. è indicata un'iniziale terapia endovena con amfotericina B liposomiale per 6-10 settimane, seguita da una terapia orale a base di fluconazolo con una durata complessiva della terapia di almeno 6 mesi. Nel caso di un'infezione da *Aspergillus* spp. invece si ha indicazione all'utilizzo del voriconazolo.<sup>12</sup>

Per le SD tubercolari è consigliata l'associazione isoniazide e rifampicina per 12 mesi, associati a pirazinamide e etambutolo per i primi 2 mesi.<sup>12</sup>

Nell'ambito del trattamento conservativo è altresì richiesta l'immobilizzazione del segmento vertebrale interessato. Ciò è possibile grazie a busti e corsetti che hanno la funzione di distribuire il "carico" sui segmenti sani per facilitare lo scarico. In questo modo il paziente può mobilizzarsi; tuttavia se tali dispositivi non bastassero o la SD configurasse un quadro più grave è buona norma indicare il riposo a letto per almeno 4-6 settimane. Dal momento che le SD colpiscono prevalentemente una popolazione anziana, per la quale l'intervento chirurgico potrebbe comportare delle controindicazioni, la pratica dell'immobilizzazione è sempre da considerare.<sup>5,68</sup>

L'utilizzo della chirurgia nel trattamento della SD è richiesto solo per i casi più gravi, ovvero nelle condizioni in cui si manifestino deficit neurologici importanti e improvvisi, nella prevenzione e correzione delle deformità legate al crollo vertebrale o al rimaneggiamento osseo, nell'esecuzione di drenaggi degli ascessi o di biopsie a cielo aperto e, infine, quando il trattamento conservativo non abbia portato benefici. Gli obiettivi dell'intervento sono molteplici: toilette chirurgica con asportazione del tessuto necrotico e purulento, rimozione dell'eventuale compressione spinale, ed, a seguire, stabilizzazione vertebrale che porterà in un secondo tempo alla fusione delle vertebre adiacenti.<sup>6</sup>



**Figura 10.** Stabilizzazione vertebrale di una SD D2-D3.

Per quanto riguarda l'*outcome* dei pazienti affetti da SD la letalità riportata è del 2-11%, ma frequentemente si hanno sintomi invalidanti che permangono dopo il trattamento.<sup>69</sup> I sintomi più temibili sono quelli legati alle disabilità neurologiche e alla persistenza di sintomatologia dolorosa significativa, che residuano in un terzo dei casi. L'incidenza di queste complicanze sono state valutate in uno studio del 2006 con un apposito questionario (*36-Item Short Form Health Survey*), che ha dimostrato una riduzione della qualità di vita post-SD per la maggioranza dei pazienti. Questo lavoro ha però messo in luce che, per i pazienti trattati chirurgicamente, la presenza di sintomi residui e di una riduzione della qualità di vita ha un'incidenza minore rispetto ai pazienti trattati solo conservativamente.<sup>70</sup>

Secondo alcuni studi, fattori prognostici negativi per il manifestarsi di disabilità importanti o severa rachialgia persistente sono rappresentati da: ritardo diagnostico superiore a 2 mesi, paralisi o debolezza muscolare quali sintomo d'esordio e acquisizione dell'infezione in ambito ospedaliero.<sup>2</sup>

Altra problematica è rappresentata dall'osteoporosi conseguente al processo infettivo, che può portare a crolli vertebrali anche tardivi. Di fronte a questo rischio, come di fronte a deformità della colonna derivate da cuneizzazioni più precoci, può essere necessario che il paziente si sottoponga ad ulteriori interventi di stabilizzazione.

Le recidive si osservano nello 0-16% dei casi, di solito entro 6 mesi, raramente entro l'anno dal completamento della terapia antibiotica, tuttavia non è semplice valutarne l'incidenza dal momento che il follow-up non è completo nella maggior parte degli studi.

## 2. LO STUDIO

---

### 2.1 SCOPI

Si tratta di uno studio retrospettivo sulla casistica delle spondilodisciti (SD) dell'Unità Operativa (U.O.) di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) osservate nel periodo 2005-2015, per un totale di 91 casi.

Obiettivo primario del nostro studio è l'analisi dei dati ottenuti dalla revisione delle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati nel periodo 2005-2015, al fine di valutarne le caratteristiche epidemiologiche, patogenetiche, cliniche, laboratoristiche, ed analizzare i processi attuati nella diagnosi e per la terapia.

Obiettivo secondario valutare quanto il nostro approccio clinico-diagnostico-terapeutico si sia discostato dai dati forniti dalla Letteratura e dalle raccomandazioni delle Linee Guida per la Diagnosi e Terapia delle Osteomieliti Vertebrali Native negli Adulti, pubblicate dall' IDSA nel 2015, in epoca quindi successiva ai ricoveri dei pazienti analizzati..

### 2.2 MATERIALI E METODI

Il nostro studio si basa sull'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti ricoverati presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive dal 1° Gennaio 2005 al 31 Dicembre 2015 con diagnosi di dimissione di "Spondilodiscite".

Le cartelle cliniche comprensive del periodo 2007-2013 sono state rintracciate tramite il *database* elettronico di archiviazione utilizzato presso gli Uffici Amministrativi dell'U.O. inserendo nel campo corrispondente alla diagnosi di dimissione il termine "spondilodiscite". Le cartelle cliniche degli anni 2005, 2006, 2014, 2015 sono state invece rintracciate attraverso un controllo eseguito manualmente presso gli archivi cartacei. Per quanto riguarda i percorsi successivi al ricovero è stata rintracciata, quando possibile, la cartella ambulatoriale di tutti i pazienti inizialmente ricoverati.



L'analisi dei risultati è stata condotta innanzitutto sulle due principali categorie microbiologiche, ovvero suddividendo le forme non tubercolari, batteriche e micotiche, da quelle tubercolari.

Tenuto conto della patogenesi delle SD abbiamo distinto le forme non tubercolari in:

- *ematogene*, da focolaio infettivo noto e ignoto
- *da inoculo diretto*
- *da diffusione per contiguità*

I dati raccolti sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:

*Dati epidemiologici*: si è valutata l'età alla diagnosi, il genere di appartenenza e la nazionalità.

*Condizioni predisponenti*: sono state suddivise in due gruppi principali: sistemiche e locali.

Tra le condizioni predisponenti sistemiche abbiamo considerato:

- tossicodipendenza, da alcol o da droghe per via endovenosa;
- patologie croniche concomitanti, come diabete mellito, epatiti croniche o cirrosi, cardiopatie croniche e insufficienza renale cronica;
- presenza di neoplasie, solide o ematologiche;
- immunodepressione sostenuta da patologie, quali infezione da HIV, o terapie immunosoppressive croniche.

Tra le condizioni predisponenti locali abbiamo considerato:

- traumi pregressi
- patologie degenerative della colonna tra cui osteoporosi, discopatie, spondiloartrosi e spondilolistesi

*Localizzazione ed estensione dell'infezione*: è stato considerato il segmento vertebrale a livello del quale si è sviluppata la SD: cervicale, cervico-dorsale, dorsale, dorso-lombare, lombare, lombo-sacrale; il numero di vertebre contigue coinvolte (due o più di due) e un'eventuale localizzazione multipla.

*Porta d'ingresso:* Tenuto conto che i pazienti con SD tubercolare riconoscono una porta d'ingresso esclusivamente ematogena, abbiamo invece suddiviso i pazienti con SD non tubercolare, batterica e micotica, in tre principali categorie: SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD da diffusione per contiguità.

Le forme ematogene sono state ulteriormente suddivise in due importanti sottogruppi: da focolaio infettivo noto e ignoto.

Si parla di focolaio infettivo noto ogni qualvolta sia stato identificato un focolaio infettivo a distanza ritenuto fonte di diffusione embolica del patogeno responsabile della SD. Abbiamo quindi considerato focolai infettivi noti poiché contestuali alla diagnosi di SD: endocarditi, ascessi variamente localizzati, infezioni dell'apparato respiratorio, del tratto uro-genitale e infezioni complicanti un intervento chirurgico extrarachideo o l'utilizzo di *devices* vascolari.

Le SD in cui la porta d'ingresso dell'infezione non sia stata documentata sono state considerate SD ematogene da focolaio infettivo ignoto.

Nelle forme da inoculo diretto, invece, rientrano tutte le SD successive ad una manovra invasiva o ad un intervento chirurgico locale.

Nelle forme da diffusione per contiguità, infine, sono rientrate le SD che si sono sviluppate a partire da un processo infettivo localizzato in prossimità del rachide in cui sia prevalentemente ipotizzabile una diffusione per contiguità e non ematogena.

Per i pazienti con SD tubercolare si è valutata l'eventuale manifestazione clinica concomitante ritenuta causa della disseminazione ematogena del patogeno

*Clinica:* è stata annotata la presenza all'esordio delle tre principali manifestazioni cliniche caratterizzanti la patologia, ovvero rachialgia, febbre ed eventuale presenza di segni neurologici. La rachialgia è stata considerata sia come sintomo *de-novo*, sia come aggravamento di una sintomatologia dolorosa pre-esistente. La febbre è stata considerata se superiore ai 37,5°C all'esordio. I segni neurologici sono stati considerati solo se non pre-esistenti e si sono valutate sia condizioni minori come la riduzione dei riflessi osteo-tendinei, che più gravi, come deficit conclamati della motilità o della

sensibilità. Non è stata annotata invece la sintomatologia di accompagnamento (calo ponderale o malessere generale) poiché troppo vaga e aspecifica.

È stato inoltre considerato l'intervallo di latenza tra esordio dei sintomi e diagnosi fatta coincidere a posteriori con la prima indagine di *imaging* diagnostica di SD.

Per le SD da inoculo diretto si è inoltre valutato l'intervallo di tempo tra intervento chirurgico o la manovra invasiva loco-regionale e presentazione dei sintomi.

*Dati di laboratorio:* si è valutata la presenza di valori superiori alla norma per VES, PCR e conta leucocitaria. Si è considerato se tali valori fossero elevati alla diagnosi. In alcuni casi tuttavia il paziente è stato trasferito alla nostra U.O. da altri Reparti o strutture e tali dati non sono stati rintracciabili, pertanto il valore considerato per tutti pazienti è rappresentato dal primo dato disponibile.

*Imaging:* sono stati valutati gli esami strumentali dirimenti per la diagnosi, ovvero RM, la TC e indagini di medicina nucleare; in quest'ultimo caso è stato analizzato nello specifico l'uso della PET-TC e della scintigrafia, nelle sue varie tipologie (con biotina, con leucociti autologhi marcati, con <sup>99</sup>Tc). Per ognuno di essi si è annotato se la metodica utilizzata sia risultata diagnostica o abbia fornito un risultato dubbio o negativo.

*Dati microbiologici:* per ogni paziente è stato considerata la metodica di accertamento microbiologico: biopsie vertebrali e/o discali, emocolture, drenaggio di ascessi contigui. Per ognuno di essi si è valutata la positività o negatività.

È stato annotato se il microrganismo fosse stato isolato o meno. In caso di avvenuto isolamento, si è valutata la tipologia d'infezione, se monomicrobica o polimicrobica, e il microrganismo responsabile.

*Terapia:* Si è analizzato se la terapia impostata fosse empirica-mirata, mirata od empirica in rapporto alla presenza od al raggiungimento o meno di una diagnosi microbiologica.

Sono stati annotati i farmaci utilizzati nel trattamento, un'eventuale loro sostituzione o interruzione per comparsa di eventi avversi ed, infine, la durata complessiva della terapia. Quest'ultima è stata valutata solo per quei pazienti di cui si possedesse un

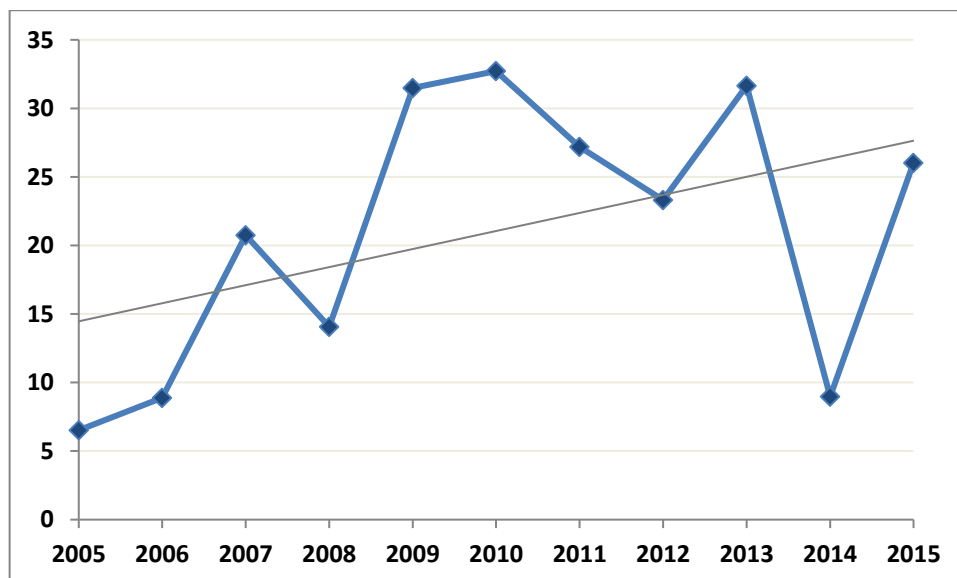
follow-up ambulatoriale completo, in questi casi si è considerata anche la durata media della terapia parenterale e di quella orale.

*Outcome:* Abbiamo innanzitutto considerato se la SD abbia richiesto un intervento chirurgico precoce o tardivo; abbiamo poi distinto la guarigione in completa e con esiti. Tali dati, con eccezione del ricorso alla chirurgia precoce, sono stati rintracciabili solo nei pazienti che hanno effettuato un adeguato follow-up ambulatoriale.

Per quanto attiene l'analisi statistica, le variabili discrete sono state comparate utilizzando il test esatto di Fisher o quello del chi quadrato con tabella di contingenza 2x2, per le variabili continue è stato invece utilizzato il t-test. Un *p-value* < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

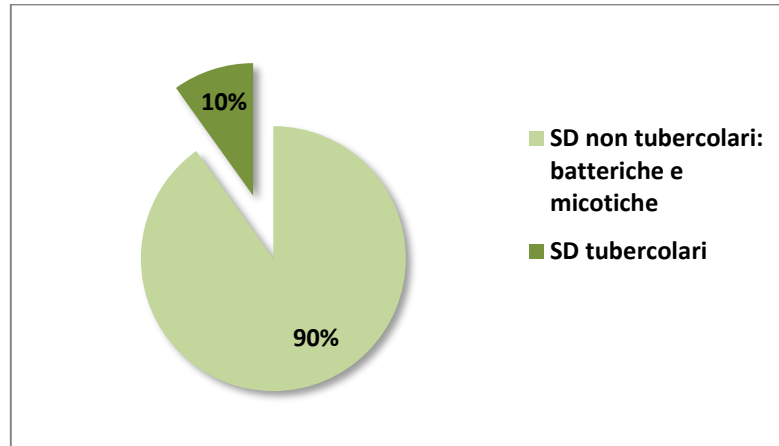
## 2.3 RISULTATI

Nella nostra casistica abbiamo raccolto un totale di 91 SD che, sul totale dei ricoveri effettuati nella Clinica di Malattie Infettive AOUP, hanno presentato il seguente andamento:



**Grafico 1.** Incidenza delle SD nella Clinica di Malattie Infettiva AOUP (scala 1:1000).

- SD non tubercolari: **90%** (82/91), comprensive delle forme batteriche e micotiche.
- SD tubercolari: **10%** (9/91)

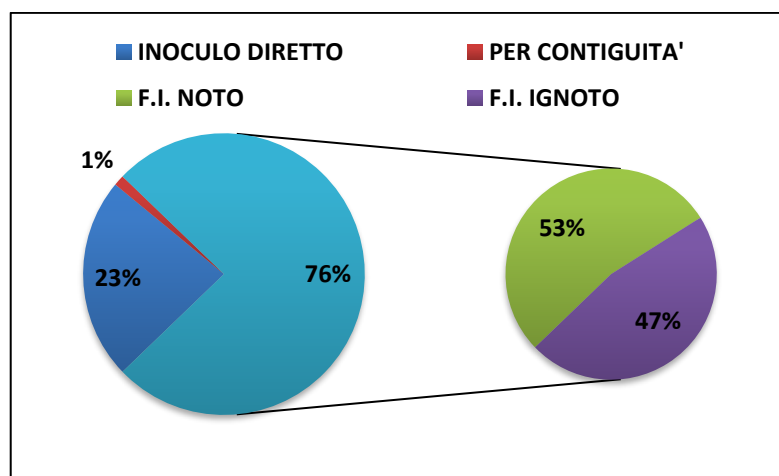


**Grafico 2.** Distribuzione della totalità dei casi analizzati.

Per quel che attiene le SD non tubercolari l'analisi dei dati è stata condotta sulle 3 principali categorie:

- SD ematogene: **76%** (62/82)
- SD da inoculo diretto: **23%** (19/82)
- SD da diffusione per contiguità: **1%** (1/82)

Nelle SD ematogene le forme da focolaio infettivo noto risultano essere pari al 53%; (33/62) mentre quelle da focolaio infettivo ignoto sono il 47% (29/62).



**Grafico 3.** SD non tubercolari: suddivisione per sottogruppi.

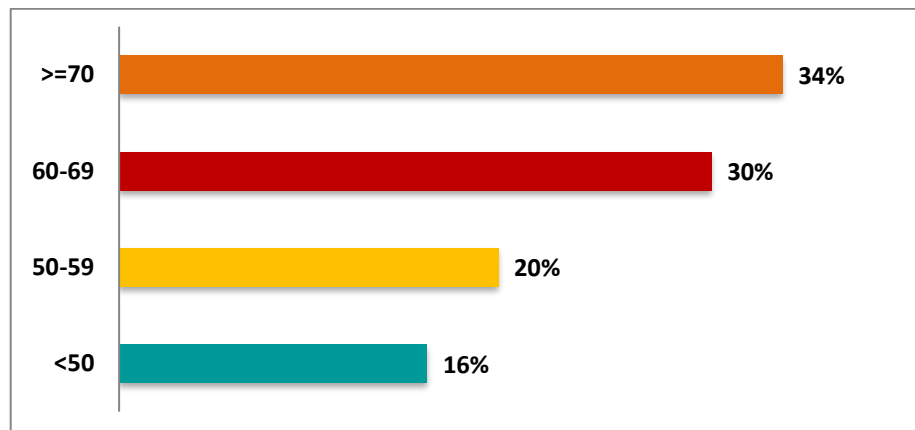
## 2.3.1 SD non tubercolari: batteriche e micotiche

### 2.3.1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

L'età alla diagnosi è risultata in media di **62,87 anni** ( $\pm 12,07$ ), range 33–89, con la seguente ripartizione per fasce d'età:

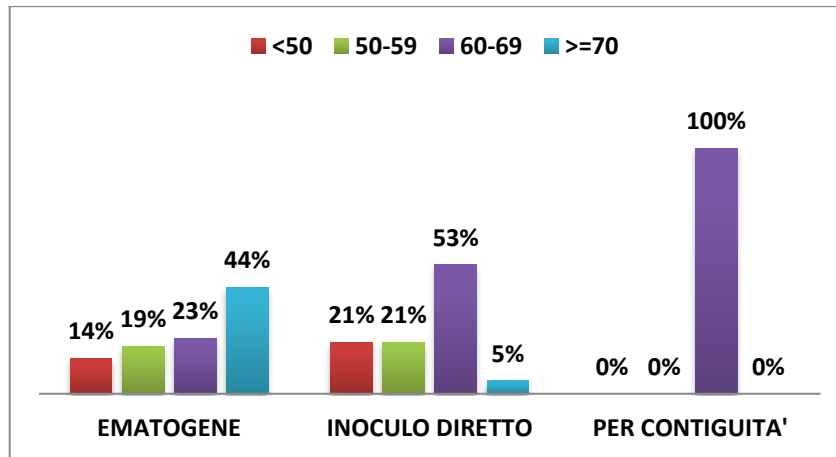
- < 50 anni: 16% (13/82)
- 50-59 anni: 20% (16/82)
- 60-69 anni: 30% (25/82)
- $\geq 70$  anni: 34% (28/82)

Si è evidenziato un picco nella fascia d'età superiore ai 70 anni e si osserva che il 64% dei casi (53/82) presenta un'età maggiore o uguale a 60 anni.



**Grafico 4.** SD non tubercolari: fasce d'età.

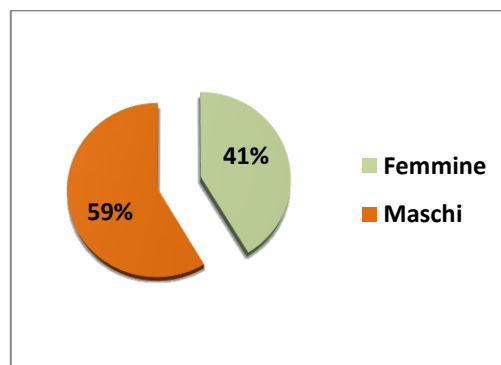
- Nelle forme ematogene l'età media è risultata 64,31 anni e la maggior parte dei pazienti (44%; 27/62) si colloca in una fascia d'età maggiore o uguale a 70 anni.
- Nelle forme da inoculo diretto, invece, la maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra i 60 e i 69 anni (53%; 10/19), anche l'età media è risultata più bassa (58,16 anni).
- Nell'unico caso appartenente alla categoria delle SD da diffusione per contiguità si trattava di un paziente di 63 anni.



**Grafico 5.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: fasce d'età.

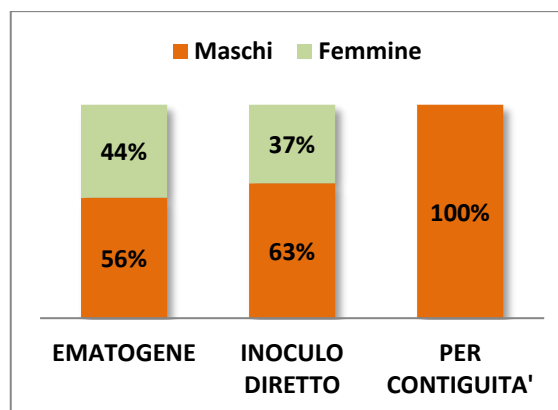
Per quel che attiene il *sex* di appartenenza si nota un rapporto M:F di 1,41:1. I maschi rappresentano il 59% dei casi (48/82), mentre le femmine il 41% (34/82).

Tra i maschi si ha un'età media di 61,69 anni (range 38-81), tra le femmine di 64,53 (33-89).



**Grafico 6.** SD non tubercolari: distribuzione per sesso.

Il rapporto M:F si mantiene a favore dei maschi in tutti i sottogruppi: 1,30:1 per le SD ematogene; 1,71:1 nelle forme da inoculo diretto e l'unico caso di SD da diffusione per contiguità era maschio.



**Grafico 7.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: distribuzione per sesso.

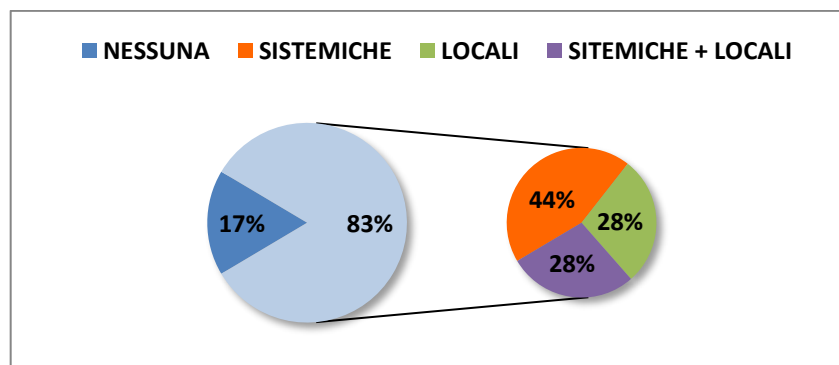
Infine, la *nazionalità* dei pazienti ricoverati presso la nostra Unità Operativa è risultata quasi esclusivamente italiana, ad eccezione di 2 casi: uno proveniente dalla Romania e uno dal Senegal.

### 2.3.1.2 CONDIZIONI PREDISPONENTI

L'83% dei pazienti (68/82) presentava almeno 1 condizione predisponente sistemica o locale, nel 17% dei casi (14/82) non è stata rilevato alcun fattore di rischio.

I 68 pazienti mostravano:

- condizioni predisponenti sistemiche: 44% (30/68)
- condizioni predisponenti locali: 28% (19/68)
- ed infine associazioni di condizioni predisponenti sistemiche e locali: 28% (19/68)



**Grafico 8.** SD non tubercolari: condizioni predisponenti.

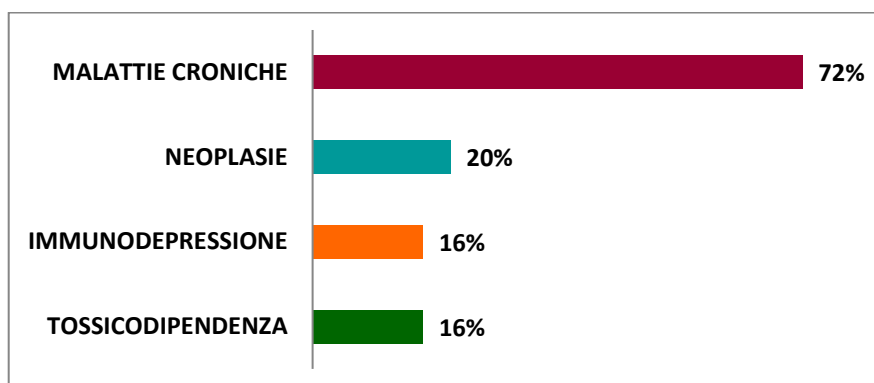
Condizioni predisponenti **sistemiche** si sono ritrovate singolarmente od in associazione in 49/68 pazienti.

- La prevalenza delle malattie croniche, rappresentate da diabete mellito con o senza complicanze sistemiche, epatiti croniche/cirrosi e cardiopatia ischemica cronica in varia associazione tra loro, è stata del 72%.
- Le neoplasie (10/49) sono state rappresentate da: carcinomi testa/collo (2/10), dello stomaco (2/10), del polmone (1/10), del rene (1/10), delle vie biliari (1/10), della mammella (1/10) e melanoma (1/10); infine, 1/10 era affetto da linfoma non Hodgkin. La loro prevalenza totale è stata del 20%.
- L'immunodepressione, diagnosticata in 8/49 pazienti, è stata legata a terapia steroidea cronica per artrite reumatoide (6/8), terapia immunosoppressiva per



rettocolite ulcerosa (1/8) ed infezione da HIV (1/8); la prevalenza totale è risultata pari al 16%.

- Infine la tossicodipendenza è stata ritrovata in 8/4 pazienti: da alcol in 4/8 e da droghe per via endovenosa in 4/8, con una prevalenza del 16%.



**Grafico 9.** SD non tubercolari: condizioni predisponenti sistemiche (prevalenza).

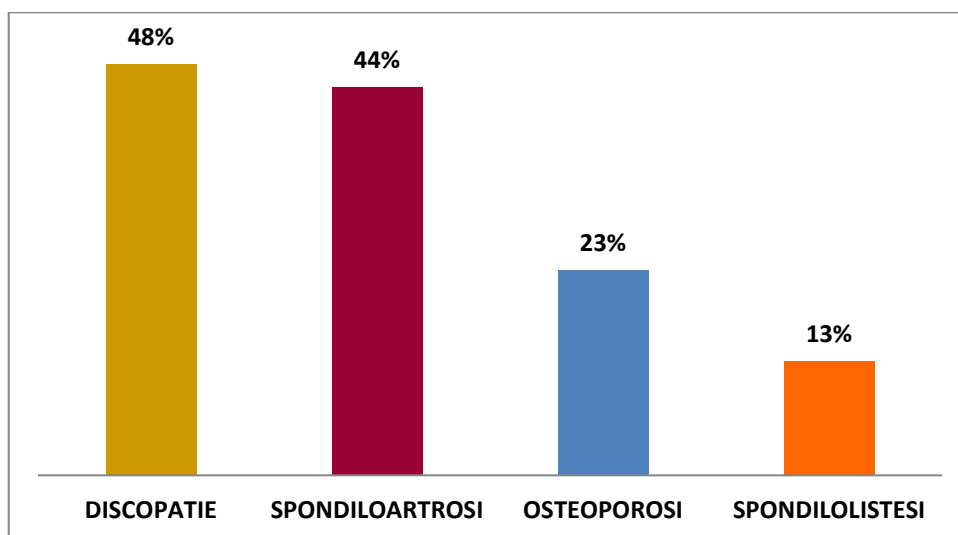
<i>Condizione predisponente sistemica</i>	<b>Tipologia</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
<i>TOSSICODIPENDENZA</i>	ALCOL	8%
	DROGHE	8%
<i>MALATTIE CRONICHE</i>	DIABETE MELLITO	41%
	INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	14%
	EPATITI CRONICHE O CIRROSI	20%
	CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA	27%
<i>NEOPLASIE</i>	SOLIDE	18%
	EMATOLOGICHE	2%
<i>IMMUNOSOPPRESSIONE</i>	HIV	2%
	TERAPIA STEROIDEA	14%

**Tabella 3.** SD non tubercolari: condizioni predisponenti sistemiche nel dettaglio (prevalenza).

Le condizioni predisponenti locali, invece, si sono presentate complessivamente nel 56% dei pazienti (38/68), con le seguenti associazioni:

- Discopatie: 35% (13/38)
- Spondiloartrosi: 21% (8/38)
- Osteoporosi: 13% (5/38)
- Spondilolistesi 8% (3/38)
- Discopatie + spondiloartrosi: 8% (3/38)
- Spondiloartrosi + osteoporosi: 5% (2/38)
- Spondiloartrosi + spondilolistesi: 5% (2/38)
- Discopatie + spondiloartrosi + osteoporosi: 5% (2/38)

Complessivamente le discopatie si sono presentate nel 48% (18/38) dei pazienti, spondiloartrosi nel 44% (17/38), osteoporosi nel 23% (9/38), spondilolistesi nel 13% (5/38).



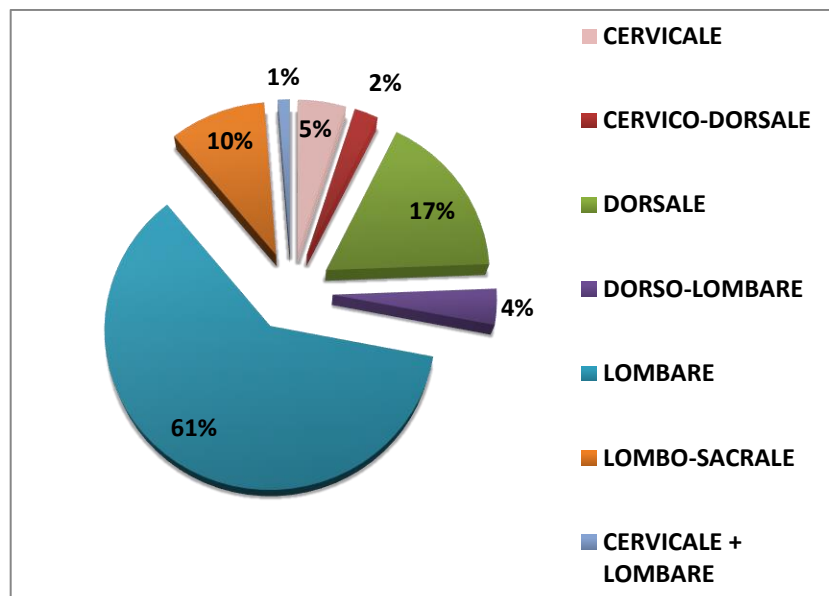
**Grafico 10.** SD non tubercolari: condizioni predisponenti locali (prevalenza).

### ***2.3.1.3 LOCALIZZAZIONE ED ESTENSIONE DELL'INFEZIONE***

Nella nostra casistica la quasi totalità dei pazienti ha presentato una singola localizzazione rachidea del processo infettivo (80/82). In 2/82 casi si è avuta localizzazione multipla, ovvero sono state interessate più sedi non contigue della colonna vertebrale.

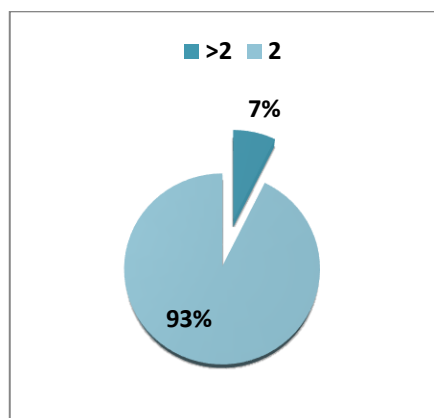
La localizzazione lombare è risultata la più frequente, minore invece l'interessamento degli altri tratti:

- Lombare: 61% (50/82)
- Dorsale: 17% (14/82)
- Lombo-Sacrale: 10% (8/82)
- Cervicale: 5% (4/82)
- Dorso-Lombare: 4% (3/82)
- Cervico-Dorsale: 2% (2/82)
- Cervicale + lombare: 1% (1/82)



**Grafico 11.** SD non tubercolari: sedi di localizzazione.

Nel 93% dei casi l'infezione ha interessato 2 vertebre contigue (76/82), nel 7% dei casi ha coinvolto più di 2 vertebre contigue (6/82), fino a un massimo di 4.



**Grafico 12.** SD non tubercolari: numero di vertebre contigue coinvolte.

Nelle SD ematogene e da inoculo diretto la localizzazione lombare è risultata prevalente, nell'unico caso da diffusione per contiguità la localizzazione è invece stata dorsale.

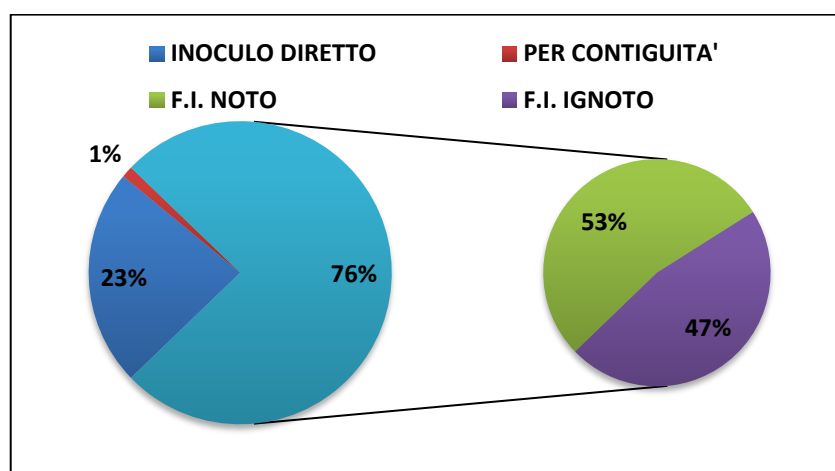
<i>Localizzazione</i>	<b>Ematogene</b>	<b>Inoculo diretto</b>	<b>Per contiguità</b>
<i>CERVICALE</i>	4	-	-
<i>CERVICO-DORSALE</i>	2	-	-
<i>DORSALE</i>	12	1	1
<i>DORSO-LOMBARE</i>	3	-	-
<i>LOMBARE</i>	34	16	-
<i>LOMBO-SACRALE</i>	6	2	-
<i>CERVICALE + LOMBARE</i>	1	-	-

**Tabella 4.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: sedi di localizzazione (n° assoluto).

#### **2.3.1.4 PORTA D'INGRESSO**

- SD ematogene: **76%** (62/82)
- SD da inoculo diretto: **23%** (19/82)
- SD da diffusione per contiguità: **1%** (1/82)

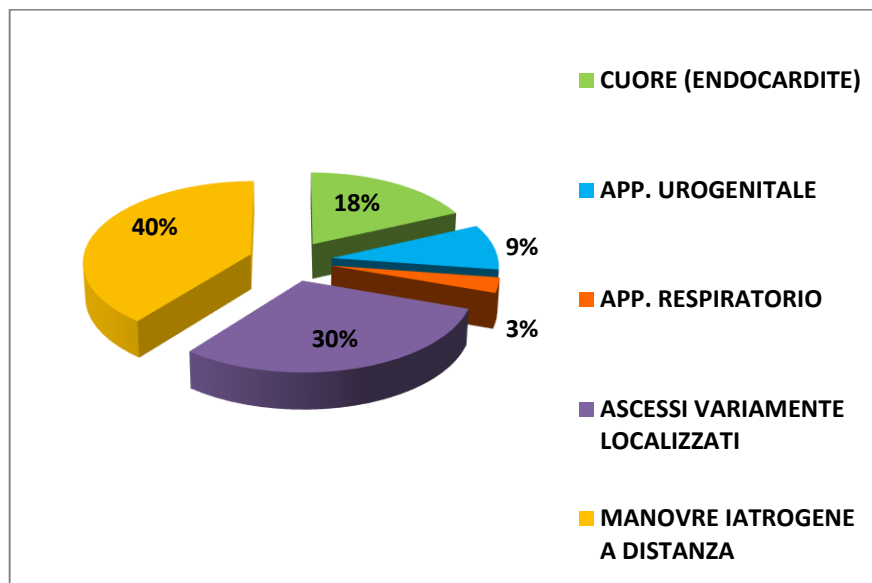
**SD ematogene:** all'interno di questo gruppo di SD le forme da focolaio infettivo noto rappresentano il 53% dei casi (33/62), quelle da focolaio infettivo ignoto il 47% (29/62).



**Grafico 13.** SD non tubercolari: suddivisione per sottogruppi.

Il focolaio infettivo noto è stato rappresentato da:

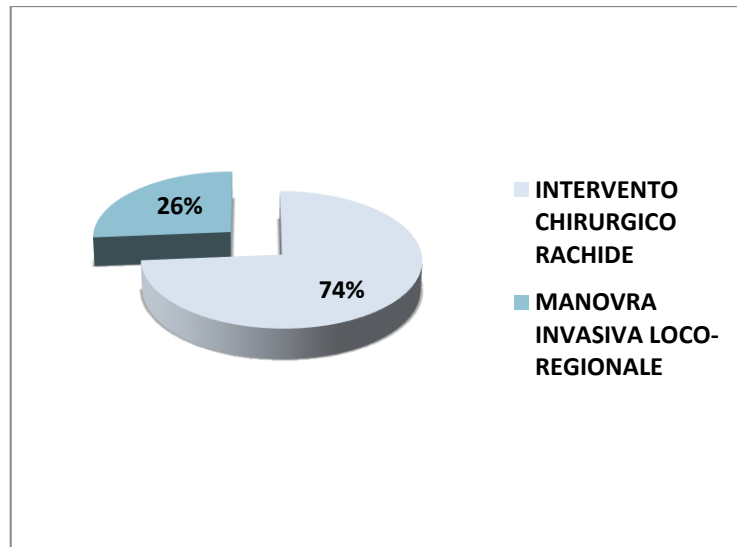
- Cuore, sede di endocardite: 18% (6/33)
- Apparato urogenitale: 9% (3/33)
- Apparato respiratorio: 3% (1/33)
- Raccolte ascessuali variamente localizzate: cute e sottocute (7/33), milza (1/33), fegato (1/33), cavo orale (1/33); per un totale del 30% (10/33)
- Infezioni complicanti interventi chirurgici a distanza o infezioni associate a *devices* intravascolari: 40% (13/33)



**Grafico 14.** SD ematogene da focolaio infettivo noto: porta d'ingresso.

**SD da inoculo diretto:** il 74% dei casi (14/19) è stato secondario ad un intervento chirurgico a livello del rachide, il 26% (5/19) ad una manovra invasiva loco-regionale.

- Nei 14 casi di infezione post-chirurgica rachidea sono stati in causa: discectomie (6/14), artrodesi (2/14), laminectomie (2/14), stabilizzazioni vertebrali (1/14), stabilizzazioni vertebrali + discectomia (1/14), stabilizzazioni vertebrali + laminectomia (1/14), asportazioni di cisti sinoviali (1/14).
- I 5 casi successivi a manovra loco-regionale sono stati rappresentati da: inserimento di catetere peridurale a scopo antalgico (2/5), infiltrazioni analgesiche (2/5), trattamento elettrotermico intradiscale (1/5).



**Grafico 15.** SD da inoculo diretto: porta d'ingresso.

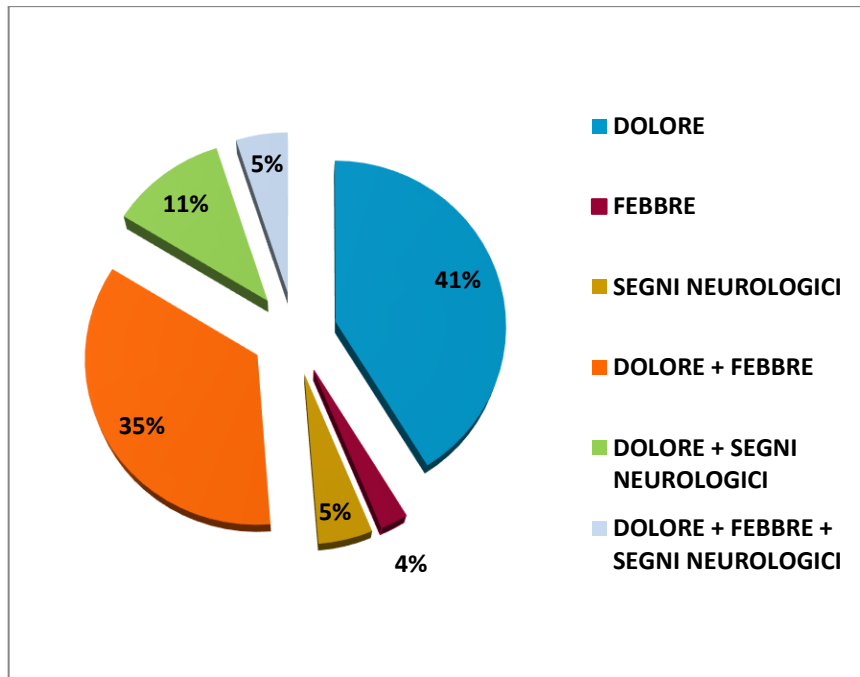
**SD per contiguità:** è risultato 1 solo caso, a partenza da empiema pleurico sinistro, che ha interessato le vertebre dorsali.

### **2.3.1.5 CLINICA**

Nel 2% dei casi (2/82) i pazienti non hanno presentato alcun sintomo e la diagnosi di SD è stata occasionale.

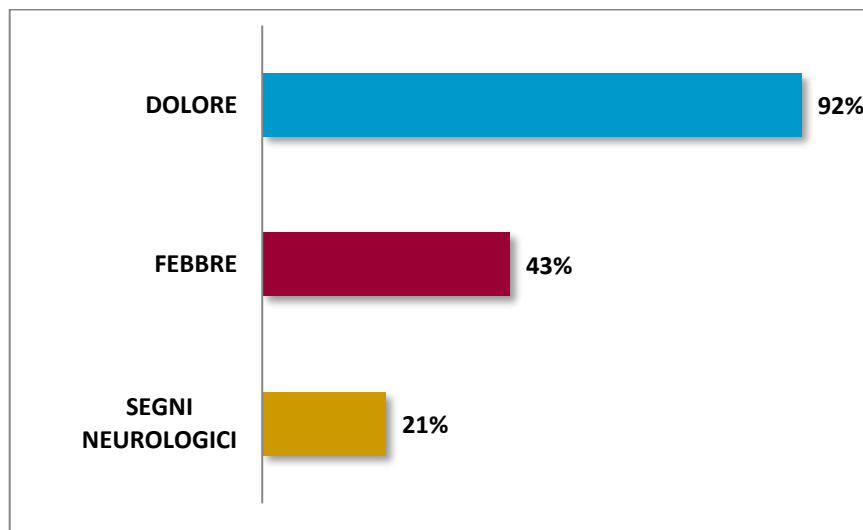
Nei rimanenti casi (98%; 80/82) i sintomi si sono presentati singolarmente od in associazione:

- sintomatologia dolorosa isolata: 41% dei casi (33/80),
- sintomatologia dolorosa + febbre: 35% dei casi (28/80),
- sintomatologia dolorosa + segni neurologici: 11% dei casi (9/80),
- segni neurologici isolati: 5% dei casi (4/80).
- sintomatologia dolorosa + febbre + segni neurologici: 5% (4/80)
- febbre isolata: 3% dei casi (2/80),



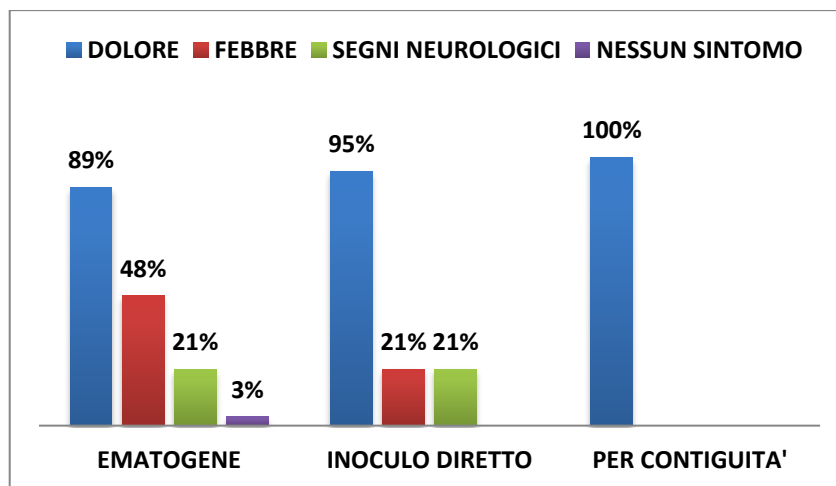
**Grafico 16.** SD non tubercolari: sintomi d'esordio.

Il dolore rachideo si è presentato complessivamente nel 92% dei casi (74/80), seguito da febbre, che si è manifestata nel 43% dei casi all'esordio (34/80), e dai segni neurologici nel 21% dei casi (17/80).



**Grafico 17.** SD non tubercolari: sintomi d'esordio (prevalenza).

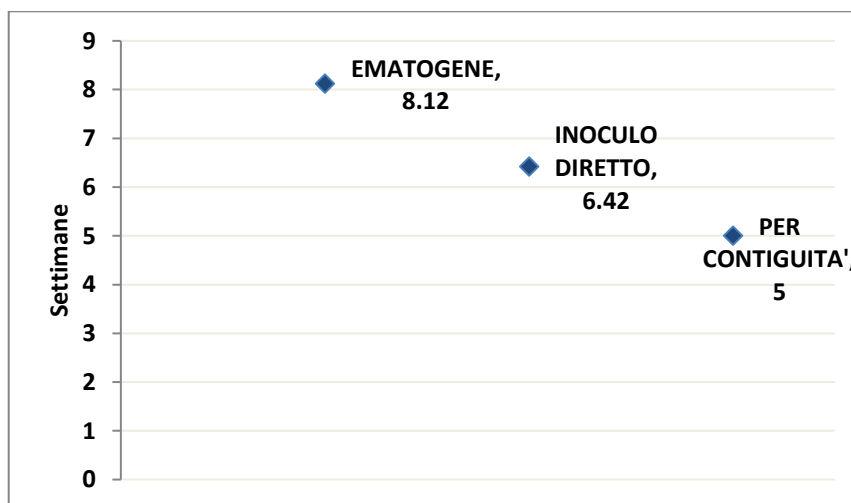
La prevalenza dei sintomi d'esordio nei 3 sottogruppi ha evidenziato una maggior frequenza di febbre nelle forme ematogene ( $p\text{-value} = 0,06$ ).



**Grafico 18.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: sintomi d'esordio (prevalenza).

L'intervallo di latenza tra esordio dei sintomi e diagnosi di SD è risultato in media di 7,67 settimane ( $\pm 5,56$ ).

Nei pazienti con SD ematogene è risultato di 8,12 settimane ( $\pm 5,84$ ), nei casi di SD da inoculo diretto la media dell'intervallo di latenza è risultata leggermente minore (6,42  $\pm$  4,45 settimane). Nell'unico paziente con SD da diffusione per contiguità l'intervallo di latenza è stato di 5 settimane. La differenza tra le forme ematogene e da inoculo diretto non è risultata statisticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,2$ ).



**Grafico 19.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: intervallo di latenza sintomi-diagnosi.

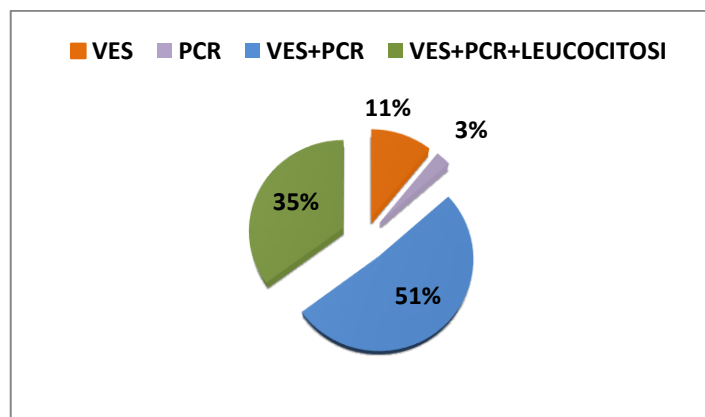
Nelle SD da inoculo diretto l'intervallo di tempo medio tra la manovra invasiva locale o l'intervento chirurgico rachideo e la manifestazione dei sintomi è risultato di 1,84 settimane ( $\pm 2,03$ ), range 0-8.



### 2.3.1.6 DATI DI LABORATORIO

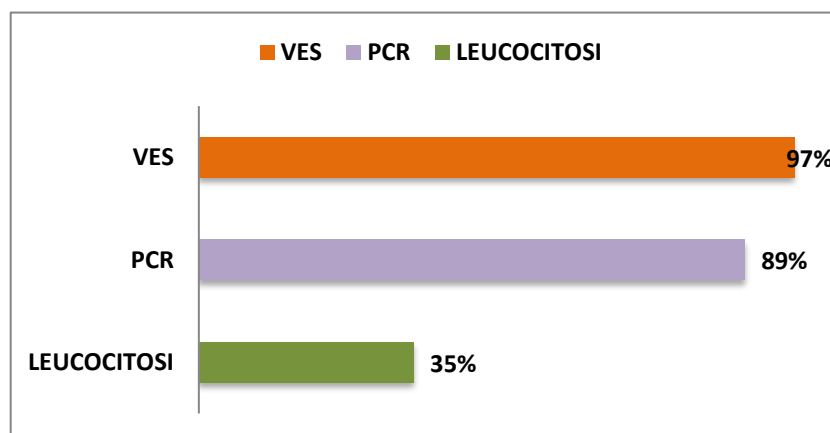
Il 10% (8/82) dei pazienti non ha presentato alterazioni dei parametri considerati, il 90% (74/82) invece ha mostrato alterazione di almeno un valore, con la seguente distribuzione:

- VES + PCR: 51% (38/74)
- VES + PCR + leucocitosi: 35% (26/74)
- VES isolata: 11% (8/74)
- PCR isolata : 3% (2/74)



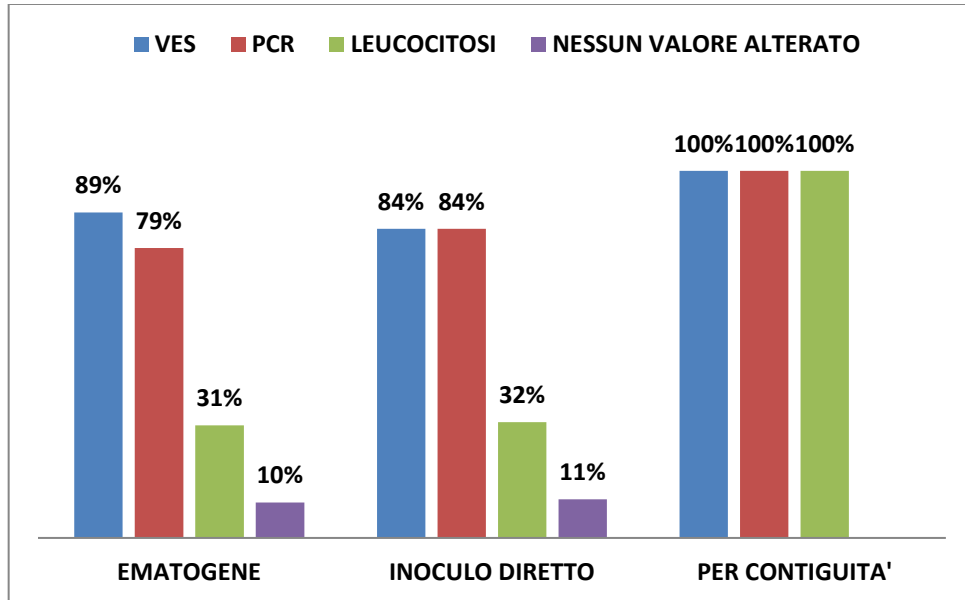
**Grafico 20.** SD non tubercolari: alterazione dei markers d'inflammatione.

La VES è risultato il parametro più frequentemente alterato, con valori superiori alla norma nel 97% dei casi (72/74) seguito dalla PCR, aumentata nell'89% dei casi (66/74), e dalla leucocitosi, che rappresenta un reperto incostante essendo stato presente solo nel 35% dei casi (26/74).



**Grafico 21.** SD non tubercolari: alterazioni dei markers di inflammatione (prevalenza).

VES e PCR sono i parametri che risultano più alterati nelle SD ematogene e da inoculo diretto; nell'unico caso da diffusione per contiguità si è osservata un'anormalità di tutti e tre gli indici.

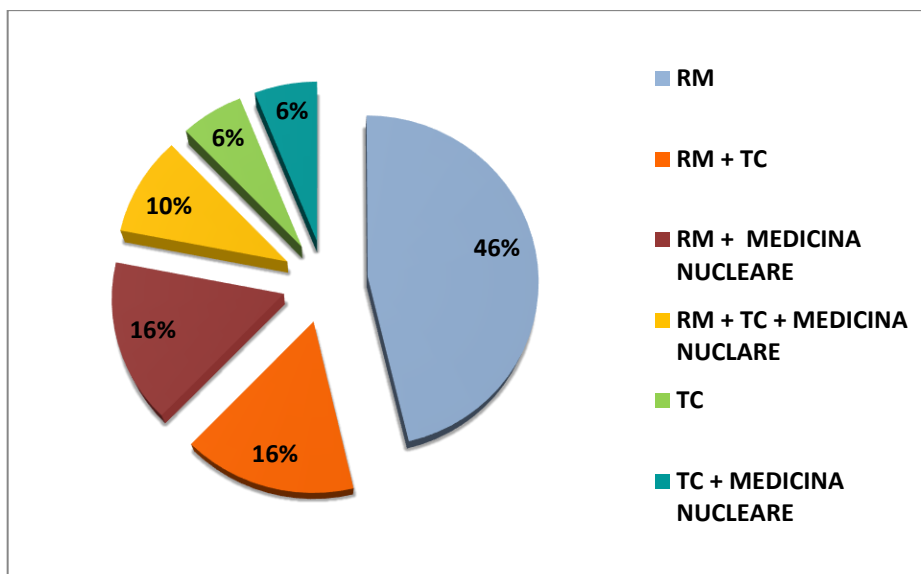


**Grafico 22.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: alterazioni dei markers d'inflammazione (prevalenza).

### 2.3.1.7 IMAGING

Le tecniche strumentali utilizzate per la diagnosi di SD sono state rappresentate da:

- RM: 46% dei casi (38/82)
- RM + TC: 16% (13/82)
- RM + indagini di medicina nucleare: 16% (13/82)
- RM + TC + indagini di medicina nucleare: 10% (8/82)
- TC : 6% (5/82)
- TC + indagini di medicina nucleare: 6% (5/82)



**Grafico 23.** SD non tubercolari: esami strumentali eseguiti.

La RM è stata complessivamente utilizzata nell'88% dei casi (72/82), il reperto ottenuto è stato compatibile con SD nel 92% dei casi (66/72), dubbio nell'8% dei casi (6/72).

La TC invece è stata eseguita nel 38% dei casi (31/82). Il reperto è risultato compatibile con SD nel 77% dei casi (24/31), dubbio nel 13% (4/31), negativo nel 10% (3/31).

Le indagini di medicina nucleare si sono utilizzate nel 32% dei casi (26/82), di cui:

- Scintigrafie nel 61% dei casi (16/26)
- PET-TC nel 31% (8/26)
- Scintigrafie + PET-TC nell'8% (2/26)

La PET-TC è stata eseguita complessivamente nel 39% dei casi (10/26), è risultata compatibile con un processo infettivo a carico del rachide nel 50% dei casi (5/10), dubbia nel 10% dei casi (1/10) e negativa nel 40% (4/10).

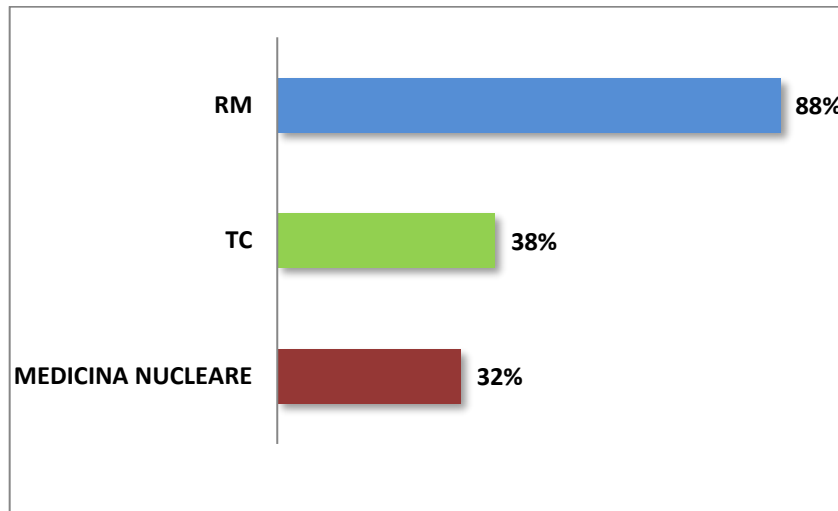
Le scintigrafie sono state complessivamente eseguite nel 69% dei casi (18/26), le tipologie sono state le seguenti:

- $^{111}\text{In}$ -Biotina: 44% (8/18)
- leucociti autologhi marcati: 33% (6/18)
- $^{99}\text{Tc}$ : 11% (2/18)
- $^{111}\text{In}$ -Biotina + leucociti autologhi marcati: 6% (1/18)
- $^{99}\text{Tc}$  + leucociti autologhi marcati: 6% (1/18)

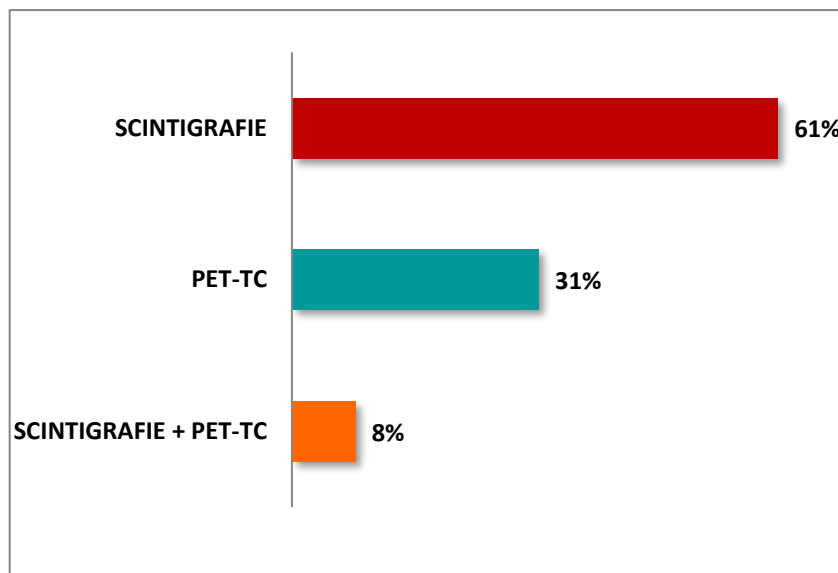
La scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -Biotina è stata eseguita nel 50% dei casi (9/18), 7/9 (78%) indicativi di processo infettivo rachideo, 2/9 (22%) non indicative.

La scintigrafia con leucociti autologhi marcati invece è stata utilizzata nel 44% dei casi (8/18), ed è risultata positiva in 6/8 casi (75%) e negativa 2/8 (25%).

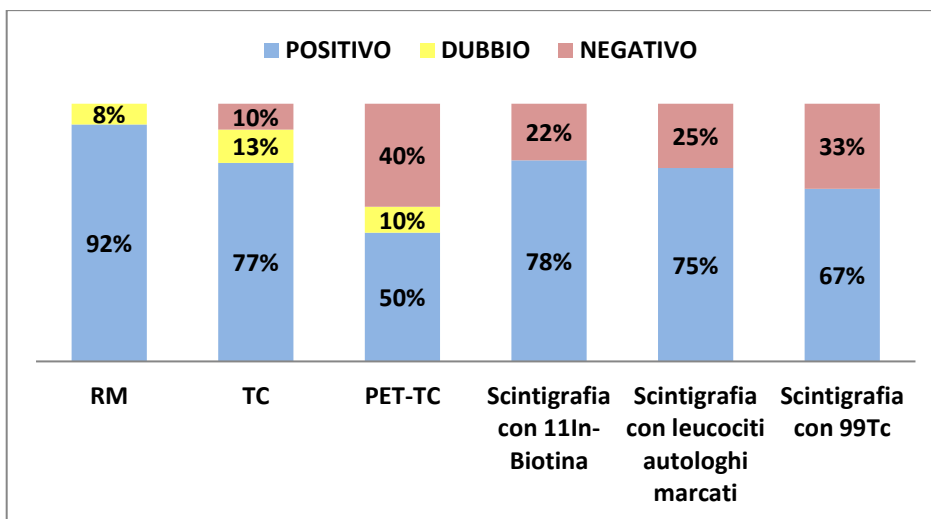
Infine, in percentuale minore (3/18, 17%) si è utilizzata la scintigrafia con  $^{99}\text{Tc}$ , risultata compatibile in 2/3 casi e non compatibile in 1/3 casi.



**Grafico 24.** SD non tubercolari: esami strumentali eseguiti (prevalenza).



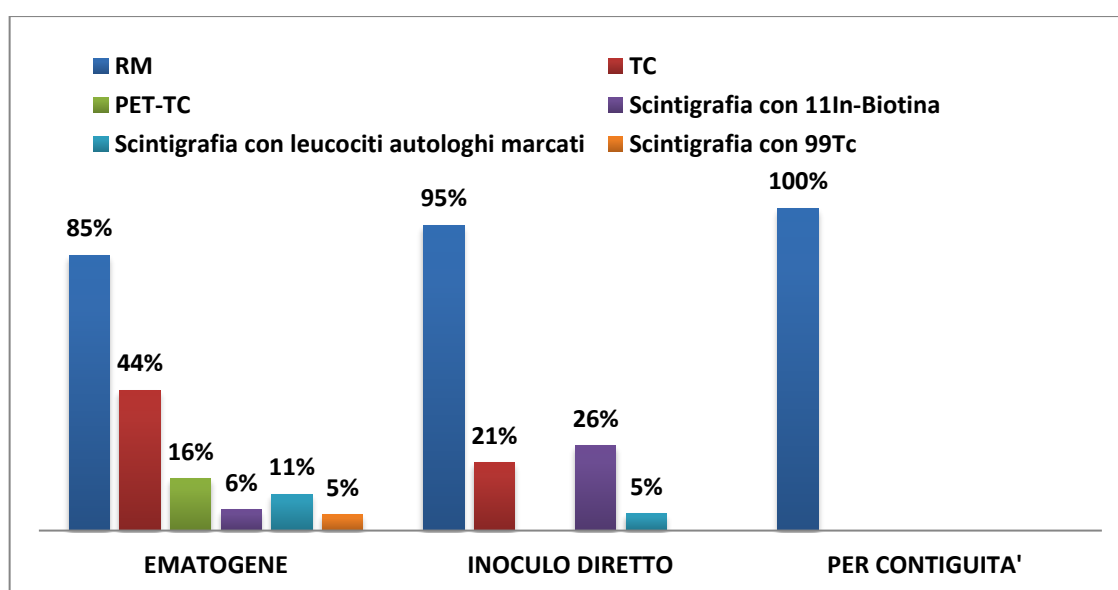
**Grafico 25.** SD non tubercolari: indagini di medicina nucleare utilizzate (prevalenza).



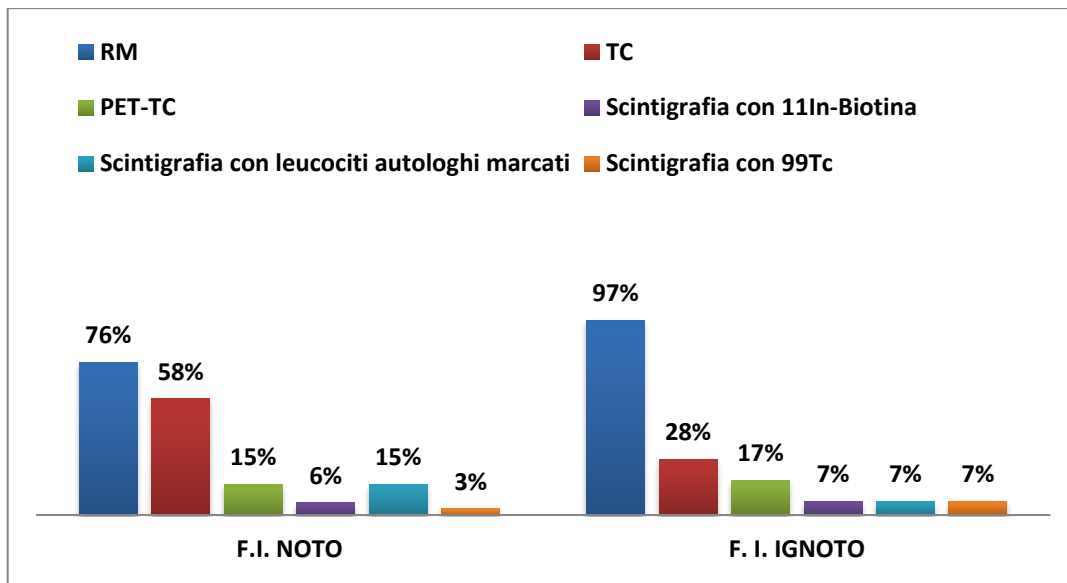
**Grafico 26.** SD non tubercolari: reperti positivi, dubbi e negativi delle metodiche utilizzate.

Tra tutti gli esami eseguiti la RM è risultata l'esame più sensibile, nei confronti della PET-TC la differenza si è dimostrata statisticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,005$ ). Per quanto attiene le altre indagini la differenza nelle sensibilità non si è dimostrata statisticamente significativa.

La RM rimane l'esame strumentale più frequentemente effettuato nei 3 sottogruppi. Nelle SD da diffusione ematogena si evidenzia un maggior utilizzo della TC rispetto alle SD da inoculo diretto e da diffusione per contiguità. Il ricorso alla TC è stato maggiore nelle forme da focolaio infettivo noto rispetto a quelle ignote ( $p\text{-value} = 0,02$ ).



**Grafico 27.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD da diffusione per contiguità: esami strumentali eseguiti (prevalenza).



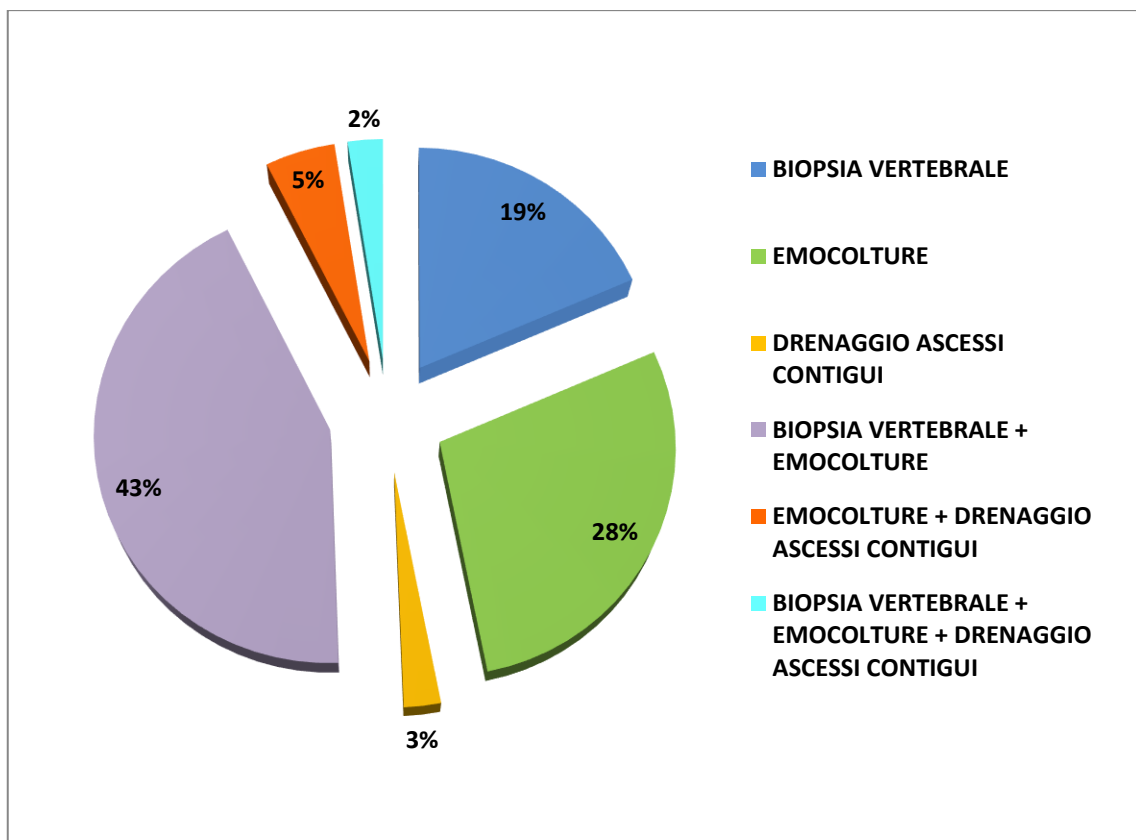
**Grafico 28.** SD ematogene da focolaio infettivo noto e ignoto: esami strumentali eseguiti (prevalenza).

### **2.3.1.8 DATI MICROBIOLOGICI**

Gli accertamenti microbiologici sono stati eseguiti su tutti i pazienti ad eccezione di 1 caso (99%; 81/82).

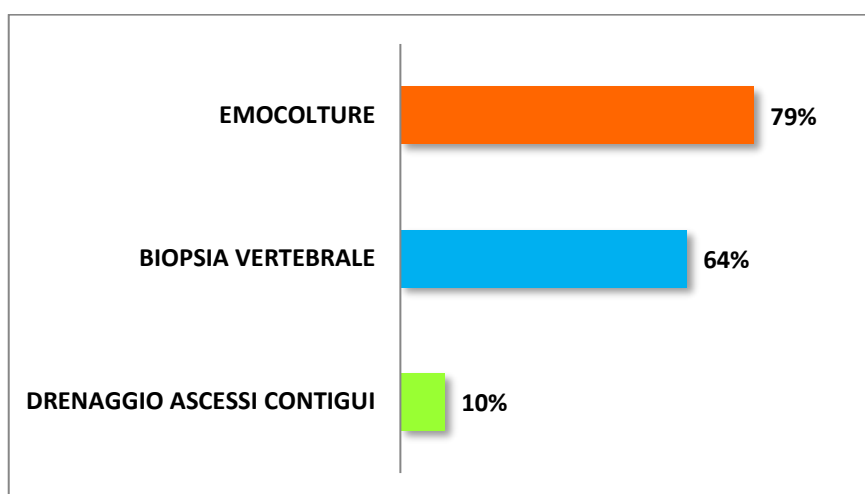
L'accertamento microbiologico è stato effettuato tramite:

- Biopsia vertebrale + emocolture: 44% dei casi (35/81),
- Emocolture: 28% (23/81),
- Biopsia vertebrale: 19% (15/81),
- Emocolture + drenaggio di ascessi contigui: 5% (4/81)
- Drenaggio di ascessi contigui: 2% (2/81)
- Biopsie vertebrale + emocolture + drenaggio di ascessi contigui: 2% (2/81)



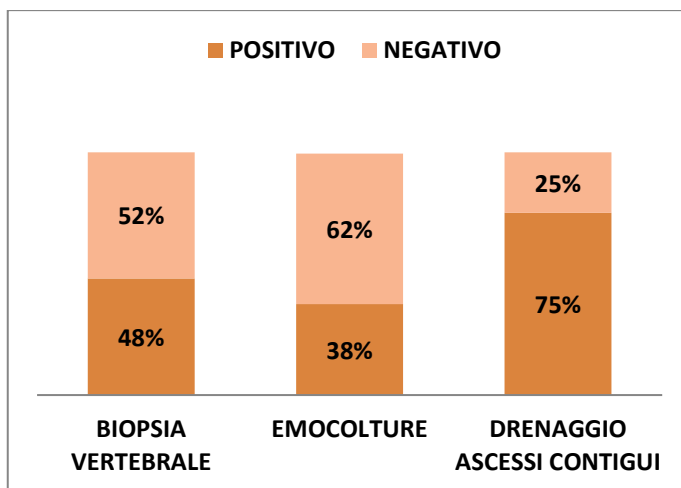
**Grafico 29.** SD non tubercolari: esami microbiologici eseguiti.

Le emocolture sono state eseguite complessivamente nel 79% dei casi (64/81), la biopsia vertebrale nel 65% (52/81), il drenaggio degli ascessi contigui nel 9% (8/81).



**Grafico 30.** SD non tubercolari: esami microbiologici eseguiti (prevalenza).

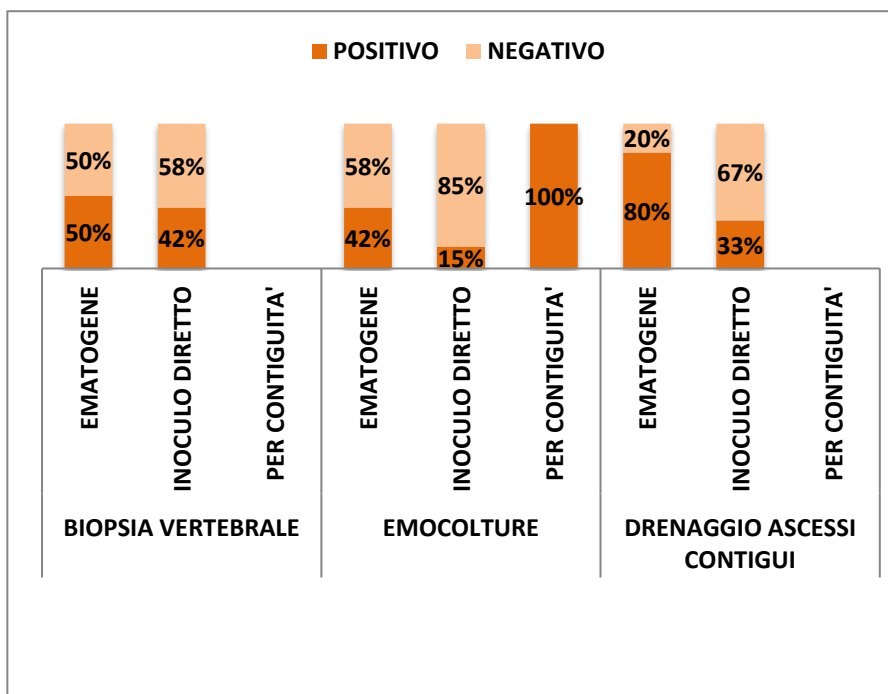
Di seguito riportiamo la sensibilità di ogni metodica eseguita:



**Grafico 31.** SD non tubercolari: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti.

Per quanto attiene la sensibilità delle metodiche non si è evidenziata nessuna differenza in termini di significatività statistica.

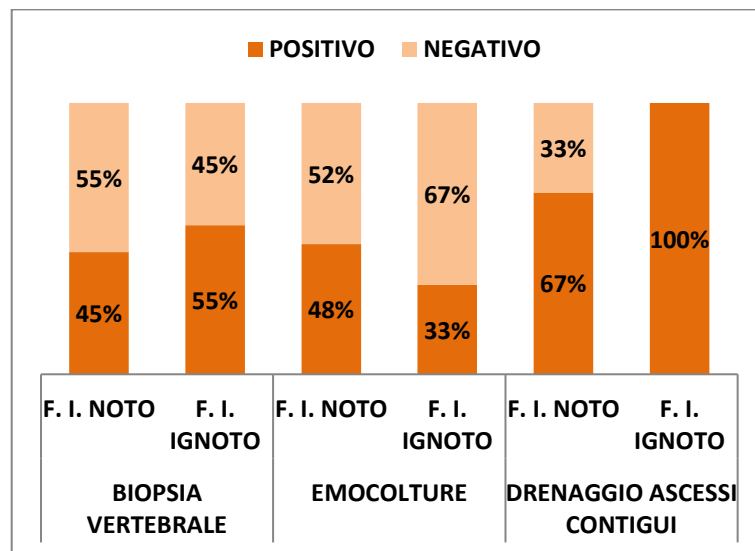
Si evidenzia inoltre una sensibilità analoga della biopsia vertebrale tra le SD ematogene e quelle da inoculo diretto, mentre invece una sensibilità delle emocolture inferiore nelle SD da inoculo diretto rispetto a quelle ematogene ( $p\text{-value} = 0,1$ ).



**Grafico 32.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti.

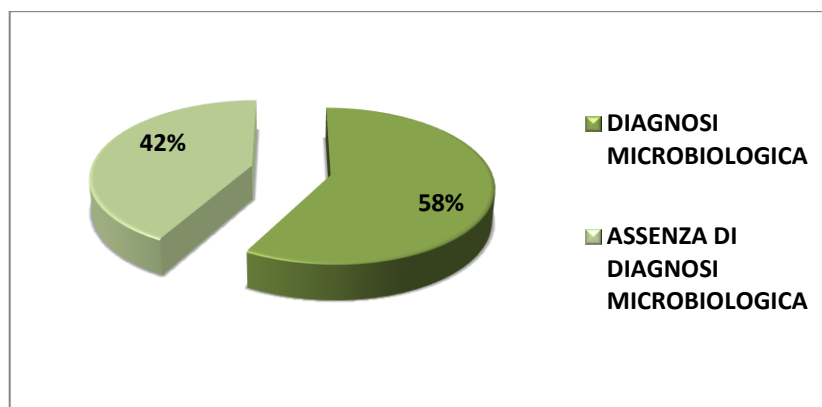


Tra la SD ematogene è evidente una maggiore sensibilità delle emocolture nelle forme da focolaio infettivo noto ( $p\text{-value} = 0,3$ )



**Grafico 33.** SD ematogene da focolaio infettivo noto e ignoto: sensibilità degli esami microbiologici eseguiti.

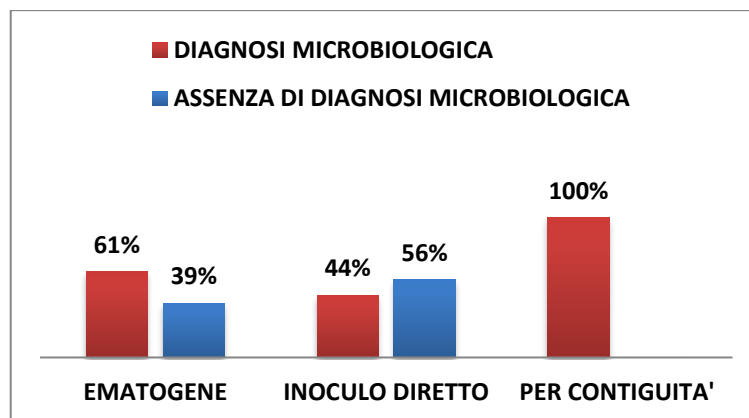
L'isolamento del patogeno responsabile si è avuto nel 58% dei casi (47/81; nel 42% dei casi non si è isolato alcun patogeno responsabile (34/81).



**Grafico 34.** SD non tubercolari: diagnosi microbiologica.

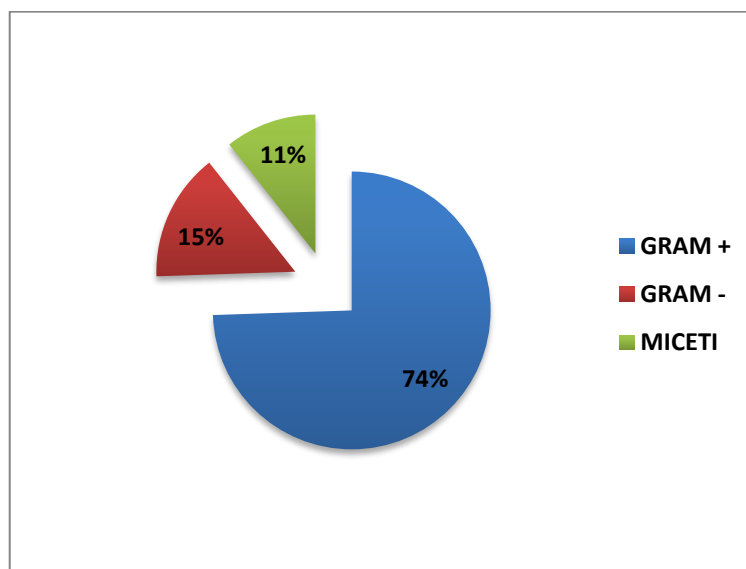
Nelle SD ematogene la diagnosi microbiologica è stata raggiunta nel 61% dei casi (38/62). Per quelle da inoculo diretto, invece, si è avuta assenza di diagnosi microbiologica nella maggior parte dei casi (56%; 10/18)<sup>a</sup>. La differenza tra i due gruppi non è risultata tuttavia statisticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,8$ ). Nell'unico caso di SD da diffusione per contiguità il microrganismo responsabile è stato isolato.

<sup>a</sup> Il paziente in cui non sono stati eseguiti gli accertamenti microbiologici apparteneva alla categoria delle SD da inoculo diretto.



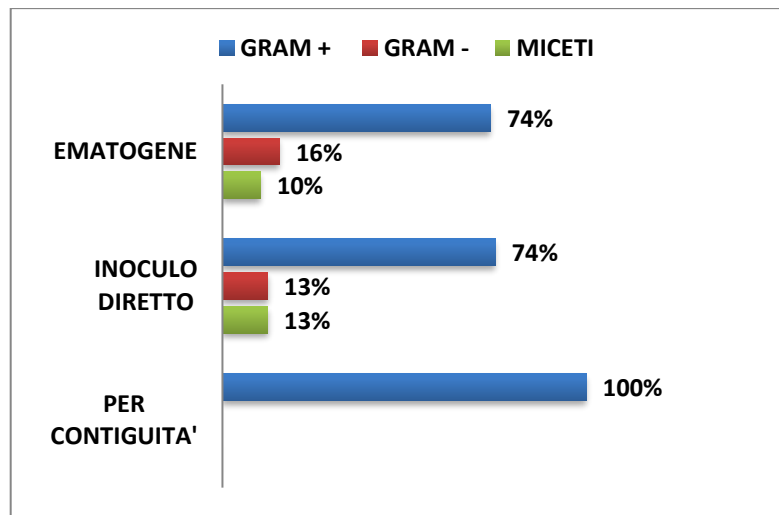
**Grafico 35.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: diagnosi microbiologica.

Per quanto attiene i risultati microbiologici dei 47 casi per i quali sia avvenuto l'isolamento, l'eziologia è sempre risultata monomicrobica: la maggioranza delle SD osservate è stata sostenuta da batteri Gram-positivi (74%; 35/47), nel 15% (7/47) da batteri Gram-negativi e nell' 11% (5/47) da miceti.



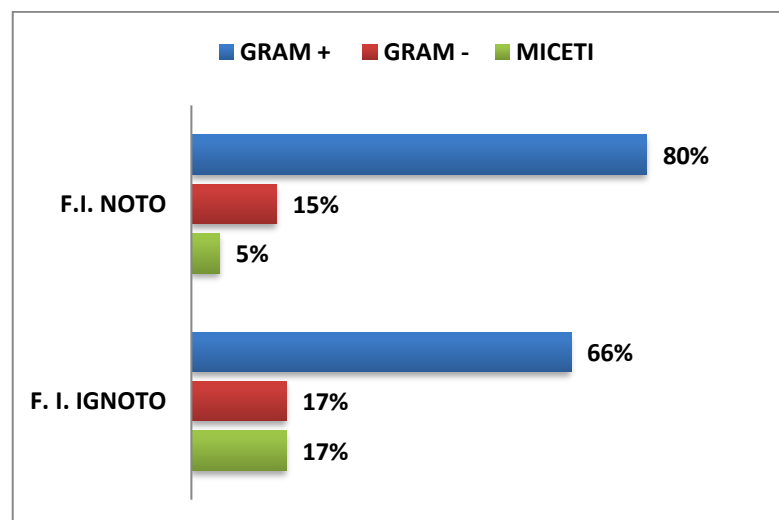
**Grafico 36.** SD non tubercolari: batteriche e micotiche.

L'isolamento di Gram-positivi è risultato preponderante sia per le forme ematogene che per quelle da inoculo diretto; Gram-negativi e miceti si attestano invece su percentuali analoghe sia nelle SD ematogene che in quelle da inoculo diretto.



**Grafico 37.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: batteriche e micotiche.

Anche le forme da focolaio infettivo ignoto e noto rispecchiano l'andamento generale delle SD ematogene.

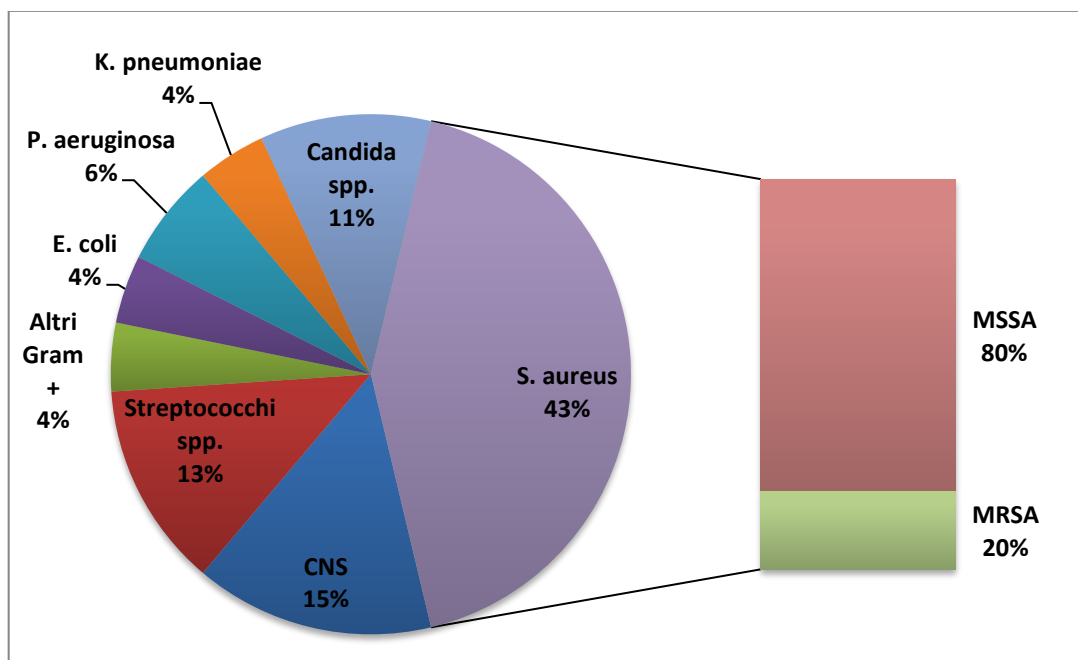


**Grafico 38.** SD ematogene da focolaio infettivo ignoto e noto: batteriche e micotiche.

Nello specifico sono stati isolati:

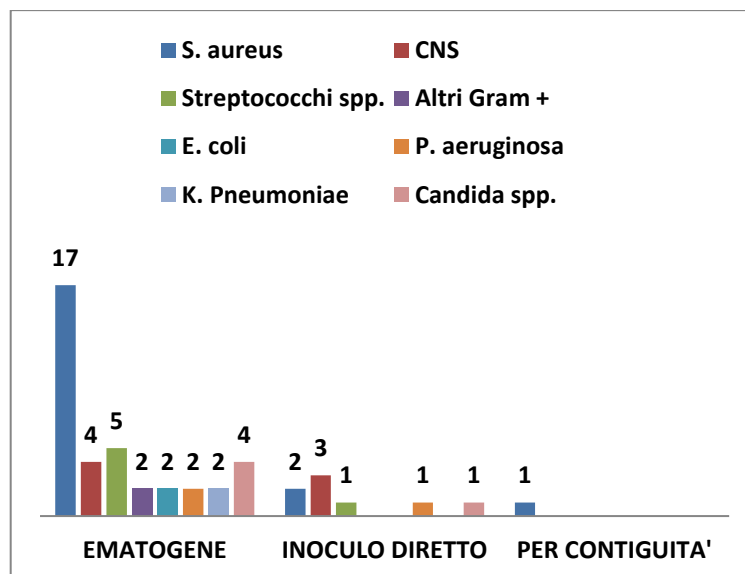
- *S. aureus*: 43% degli isolati (20/47); *S. aureus* Meticillino-sensibile (MSSA) in 16/20 casi, MRSA in 4/20 casi.
- CNS: 15% ( 7/47); rappresentati esclusivamente da *S. epidermidis*, oxa-S in 3/7 casi e oxa-R in 4/7.
- Streptococchi: 13% ( 6/47); di cui 2/6 casi da *S. mitis*, 1/6 da *S. pyogenes*, 1/6 da *S. oralis*, 1/6 da *S. agalactiae*, 1/6 da *S. constellatus*.
- *E. faecalis*: 2 casi (4%)

- Gram-negativi, con un'incidenza decisamente inferiore: *P. aeruginosa* nel 6% (3/47) dei casi, in 2/3 casi multi-sensibile, in 1/3 multi-resistente; *E. coli* nel 4% (2/47) ed in un altro 4% (2/47) *K. pneumoniae*, di cui in un caso produttrice di carbapenemasi.
- Infine, nei 5 casi rimanenti (11%) l'infezione è stata micotica, sostenuta da *Candida* spp.: *C. albicans* in 3/5 casi, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* entrambe in 1/5 casi.



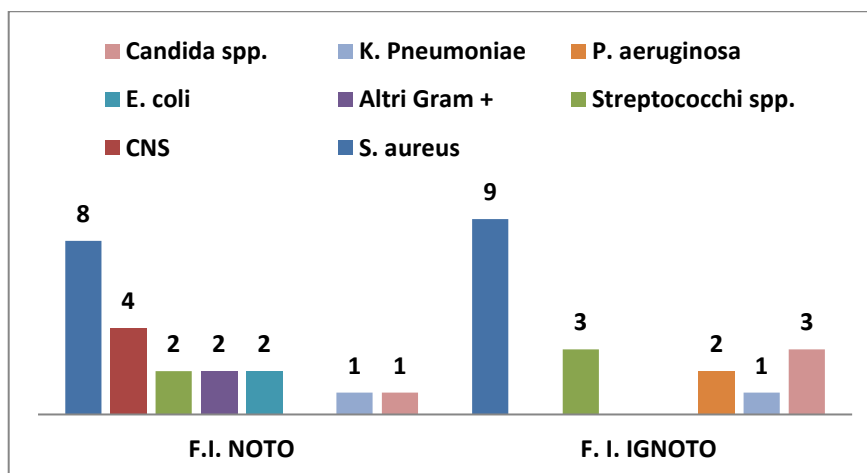
**Grafico 39.** SD non tubercolari: patogeni in causa.

- Nelle SD ematogene *S. aureus* è stata la specie più frequentemente isolata (17/38), seguita da streptococchi (5/38), CNS (4/38) e *E. faecalis* 2/38. In 6 /38 casi si è trattato di SD da batteri Gram-negativi (*E. coli*: 2 casi, *P. aeruginosa*: 2 casi e *K. pneumoniae*: 2 casi). SD micotiche si sono documentate in 4/38 casi.
- Nelle SD da inoculo diretto i microrganismi più rappresentati sono stati CNS (3/8), seguiti da *S. aureus* (2/8); si è poi avuto 1 caso da streptococchi spp., 1 da *P. aeruginosa* ed 1 da *Candida* spp.
- L'unico caso di SD da diffusione per contiguità era sostenuto da *S. aureus*.



**Grafico 40.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: patogeni in causa.

Tra le SD ematogene si è avuta una prevalenza di SD da CNS nelle forme da focolaio infettivo noto rispetto a quelle da focolaio noto.

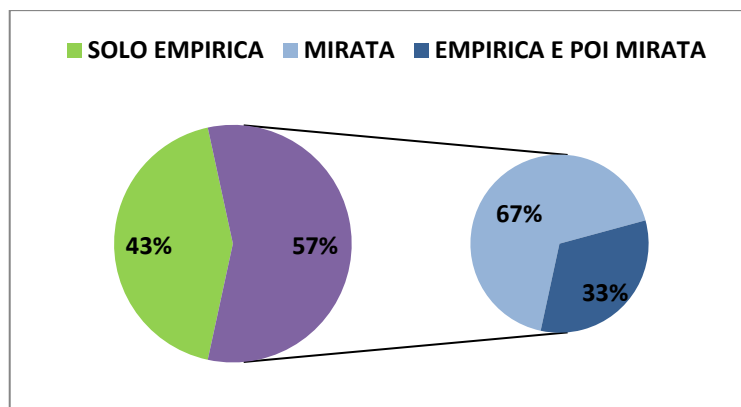


**Grafico 41.** SD da focolaio infettivo noto e ignoto: patogeni in causa.

### 2.3.1.9 TERAPIA

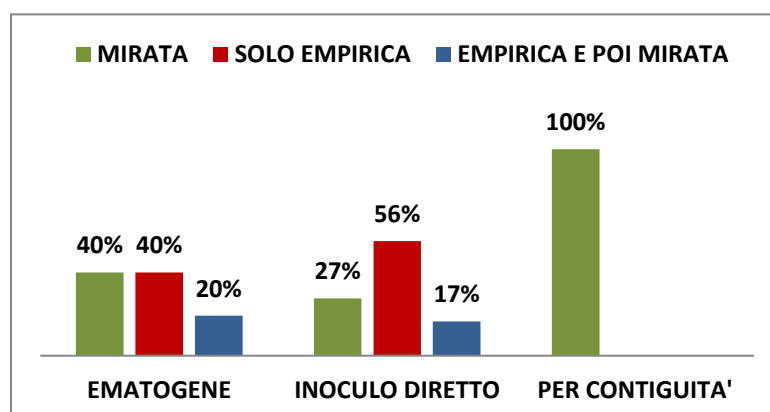
La terapia antimicrobica è stata effettuata in tutti i casi ad eccezione di 1 caso trasferito dopo 2 giorni i degenza in Ospedale di altra Regione e perso al follow-up (81/82).

È stata effettuata terapia empirica nel 43% dei casi (35/81). Nei restanti casi è stata impostata una terapia mirata (57%; 46/81), iniziata come tale sin dall'inizio nel 67% dei casi (31/46) o preceduta da una terapia empirica nel 33% dei casi (15/46).



**Grafico 42.** SD non tubercolari: terapia effettuata.

Nelle SD ematogene terapie empiriche e mirate sono state effettuate con la stessa frequenza (40%), nelle SD da inoculo diretto è prevalso l'utilizzo di terapia empirica utilizzata nel 56% dei casi <sup>b</sup> ( $p\text{-value} = 0,3$ ). Nel paziente con SD da diffusione per contiguità è stata usata una terapia mirata sin da subito.



**Grafico 43.** SD ematogene, SD da inoculo diretto, SD per contiguità: terapia effettuata.

La durata media della terapia per i pazienti per i quali sia stato disponibile il follow-up ambulatoriale (40/82) è risultata di 25,43 settimane ( $\pm 12,06$ ), range 6-25.

La durata media della terapia parenterale è stata di 8,83 settimane ( $\pm 6,84$ ) con un range di 0-26, della quella orale di 16,60 settimane ( $\pm 13,07$ ), range 0-50.

Una media di 3,56 farmaci sono stati usati per ciascun paziente più spesso in associazione (range 1-8). I pazienti per i quali sono stati utilizzati un numero maggiore di farmaci sono il 14% (11/81): si è trattato di casi in cui non si è riusciti ad isolare il patogeno (4/11) e si è proseguito con terapie empiriche in successione o di casi in cui

<sup>b</sup> Il paziente in cui non è stata effettuata la terapia apparteneva alla categoria delle SD da inoculo diretto.

l'isolamento è avvenuto tardivamente e quindi una o più terapie empiriche sono poi divenute mirate (7/11).

Nel 15% dei casi (12/81) la sostituzione terapeutica è stata legata ad effetti collaterali dei farmaci scelti.

Gli antibiotici maggiormente utilizzati sono stati:

- daptomicina: 48% dei pazienti
- linezolid: 42%
- fluorochinoloni: 36%
- glicopeptidi: 32% (prevalentemente teicoplanina, più raramente vancomicina)
- amoxicillina/clavulanato: 26%
- piperacillina/tazobactam: 19%.

Meno frequentemente sono stati utilizzati: penicilline (oxacillina/ampicillina) cefalosporine, carbapenemi, tetracicline ed aminoglicosidi.

La rifampicina è stata utilizzata nel 54% dei casi essendo un ottimo farmaco partner di antibiotici ad attività antistafilococcica.

Nelle SD micotiche è stato utilizzato prevalentemente il fluconazolo, in modo minore voriconazolo.

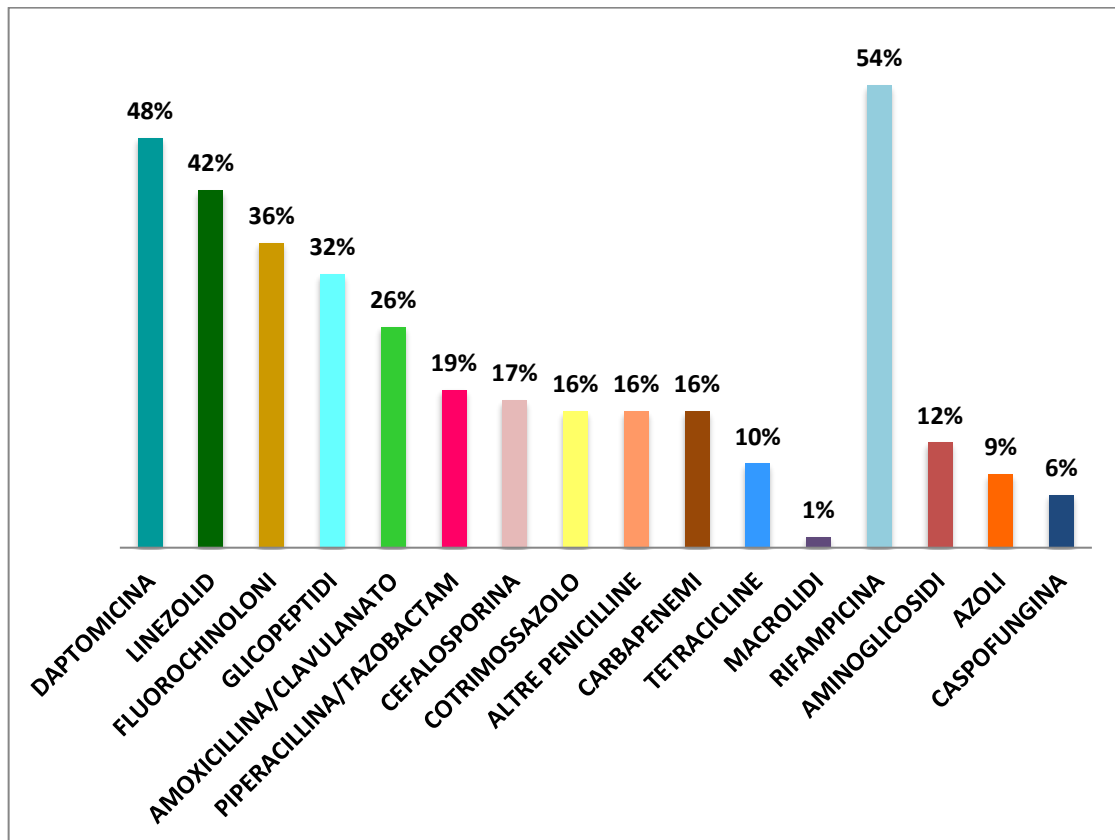


Grafico 44. SD non tubercolari: farmaci utilizzati.

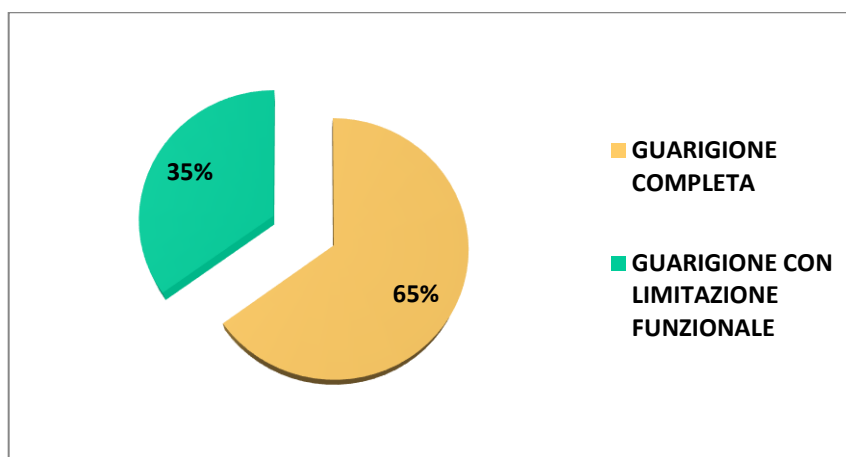
### 2.3.1.10 OUTCOME

13/82 pazienti (16%) sono stati ricoverati più volte (2,69 ricoveri in media, range 2-5).

Nel 6% dei casi (5/82) si è reso necessario l'intervento chirurgico precoce.

2 pazienti (2%) sono deceduti durante la degenza per patologie non direttamente legate alla SD, in 1 caso per infarto miocardico acuto ed in 1 per cachessia neoplastica.

Escludendo i 2 decessi abbiamo potuto analizzare l'*outcome* solo in 40/80 casi di cui è stato disponibile il follow-up a 4-14 mesi (media 6) e si è osservata: guarigione completa nel 65% dei casi (26/40), per il 35% (14/40) si è avuta guarigione con limitazione funzionale per dolore cronico o persistenza di deficit neurologici ed in questi 14 casi c'è stata necessità di intervento chirurgico successivo in 3/14, nei rimanenti 11 la decisione medica è stata di tipo conservativo.



**Grafico 45.** SD non tubercolari: *outcome* dei pazienti con follow-up completo.

### 2.3.2 SD tubercolari

**Dati epidemiologici:** l'età media è risultata di 53,33 anni ( $\pm$  17,46), range 27-77; il rapporto M:F di 0,8: 1.

Dei 9 pazienti della nostra casistica, il 56% (5/9) era di nazionalità italiana; 4/9 pazienti (44%) erano extracomunitari: 3/4 provenienti dal Senegal, 1/4 dalle Filippine.

Nei pazienti stranieri l'età media è risultata di 41,25 anni, in quelli italiani di 63,00.

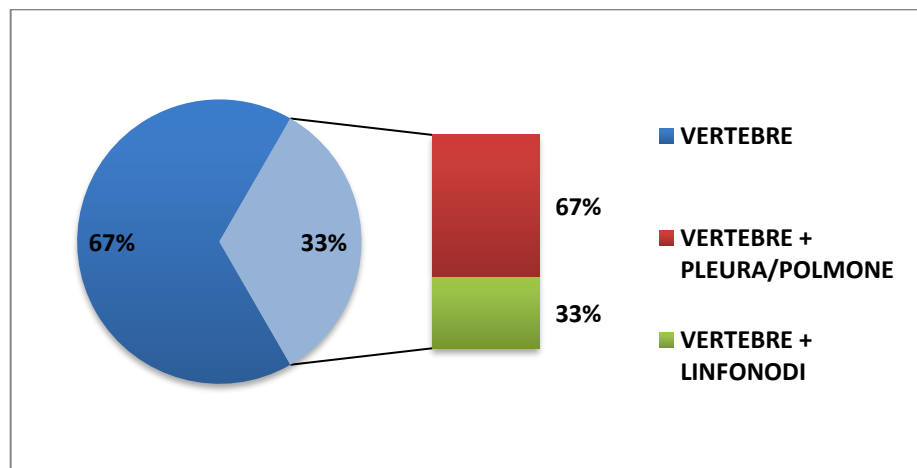


**Localizzazione ed estensione del processo infettivo:** la localizzazione dorsale e quella lombare si sono manifestate con la stessa frequenza (44,5%; 4/9). Nell'11% (1/9) dei casi si è avuta una SD lombo-sacrale.

Nel 67% dei casi (6/9) sono state coinvolte soltanto due vertebre contigue, nel 33% (3/9) da 3 a 4 vertebre contigue.

**Porta d'ingresso:** le SD tubercolari riconoscono sempre una patogenesi ematogena. Nella nostra casistica sono state accompagnate da localizzazioni d'organo/apparato nel 33% dei casi (3/9), di cui 2/3 pleuro-polmonari e 1/3 a carico delle stazioni linfonodali superficiali latero-cervicali..

Nei casi restanti (67%; 6/9) si è avuta SD tubercolare isolata, in 4/6 pazienti con anamnesi muta per malattia tubercolare ma presenza di esiti polmonari ben apprezzabili alla TC torace ed in 2 casi con pregresso episodio specifico polmonare.



**Grafico 46.** SD tubercolari: localizzazioni tubercolari concomitanti.

**Clinica:** la rachialgia è stato il sintomo d'esordio più frequente (78%; 7/9), la febbre invece si è presentata solo in 1 caso (11%). Manifestazioni neurologiche si sono avute in 3 pazienti (33%): disestesie (1/3), deficit stenici (1/3) e cistoplegia (1/3).

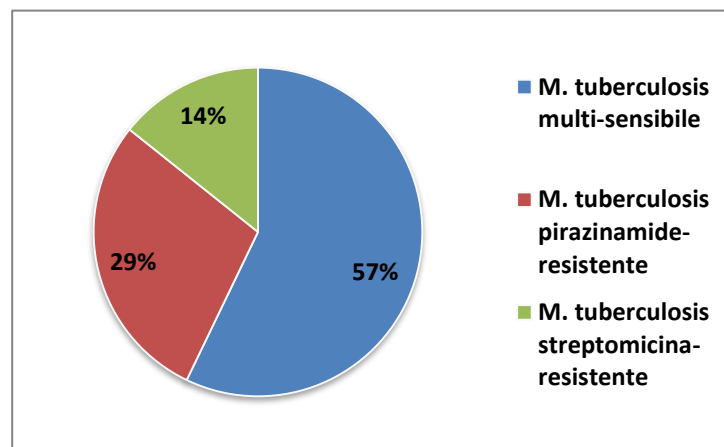
L'intervallo di latenza tra la presentazione dei sintomi e la diagnosi è stato di 20,22 settimane ( $\pm 14,05$ ).

**Dati di laboratorio:** VES e PCR sono risultate elevate in associazione nel 67% dei casi (6/9); nel 22% dei pazienti (2/9) si è avuta anche leucocitosi. In 1/9 pazienti indici di flogosi e dati emocromocitometrici risultavano nella norma.

**Imaging:** nelle SD tubercolari sono state eseguite:

- TC: 89% dei casi (8/9): 6/8 reperti compatibili con SD, 1/8 dubbio, 1/8 negativo.
- RMN: 78% (7/9): reperti compatibili con SD in tutti i casi.
- Indagini scintigrafiche solo in 1 caso con reperto compatibile
- PET-TC in 2 casi con risultati compatibili (22%)

**Dati microbiologici:** la diagnosi microbiologica è stata raggiunta nel 78% dei casi (7/9). Il patogeno isolato è sempre stato *M. tuberculosis* (7/7): in 4/7 casi multi-sensibile (57%), in 2/7 Pirazinamide-R (29%) ed in 1/7 Streptomina-R (14%). Il risultato microbiologico è stato ottenuto in 1 caso con biopsie vertebrali, in 3 casi con drenaggio di ascessi dello psoas, in 1 caso da aspirato linfonodale (contestuale presenza di “scrofolo”) ed in 2 casi da bronco lavaggio alveolare (contestuale presenza di malattia polmonare). Le emocolture per micobatteri e germi comuni sono state eseguite in tutti i pazienti ma sempre risultate negative.



**Grafico 47.** SD tubercolare: sensibilità dei patogeni responsabili.

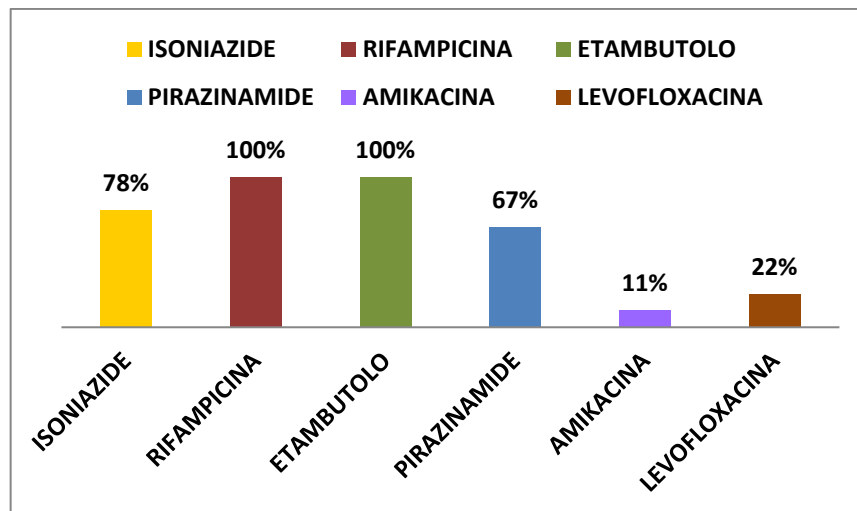
**Terapia:** L'associazione classica di rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide è stata utilizzata nel 67% dei casi (6/9), di questi in 1/6 casi è stata preceduta dall'uso di cotrimossazolo, in quanto la terapia è stata prima empirica e poi mirata. In tutti questi casi c'è stata indicazione alla prosecuzione della terapia per 12 mesi: per i primi 2 mesi con l'utilizzo di 4 farmaci, per i successivi 10 mesi soltanto con rifampicina e isoniazide.

Nel restante 33% dei casi (3/9) si osserva che non è stata utilizzata la terapia antitubercolare classica o per la presenza di *M. tuberculosis* resistente alla pirazinamide

(1/3) o per l'insorgenza di effetti collaterali all'isoniazide (1/3) o per entrambi questi aspetti (1/3).

Complessivamente i farmaci sopra citati sono stati utilizzati con la seguente distribuzione:

- Isoniazide: 78% dei casi (7/9)
- Rifampicina: 100% dei casi (9/9)
- Etambutolo: 100% dei casi (9/9)
- Pirazinamide: nel 67% (6/9)
- Levofloxacina: 22% (2/9)
- Amikacina: 11% (1/9)



**Grafico 48.** SD tubercolari: farmaci utilizzati.

**Outcome:** Guarigione completa si è ottenuta nel 78% dei pazienti (7/9). Il 22% (2/9) ha avuto persistenza di sintomi, in entrambi i casi rappresentati da dolore cronico e deficit neurologici permanenti con paraplegia e deficit sfinteriali.

## 2.4 DISCUSSIONE

Le SD infettive sono patologie poco conosciute, nonostante abbiano presentato un'incidenza in aumento negli ultimi anni. In Letteratura gli studi sono la maggior parte delle volte retrospettivi e su casistiche ridotte, aspetto che rende ulteriormente difficoltosa la conoscenza adeguata di questa patologia. A questo si associa inoltre

l'assenza di Linee Guida internazionali o europee che guidino l'iter diagnostico-terapeutico per la gestione di queste infezioni.

Il nostro studio retrospettivo è stato condotto su 91 pazienti affetti da SD ricoverati presso la nostra Clinica nel periodo 2005-2015, risultando quindi uno dei più numerosi disponibili in Letteratura. L'obiettivo è stato quello valutarne le caratteristiche cliniche e epidemiologiche e di far luce sui possibili processi diagnostici e terapeutici per questa patologia.

Di seguito riassumiamo le caratteristiche dei pazienti, la presentazione clinica (Tabella 5) e gli esami eseguiti per perseguire la diagnosi (Tabella 6).

	<b>SD ematogene</b> (62 casi)	<b>SD da inoculo diretto</b> (19 casi)	<b>SD da diffusione per contiguità</b> (1 caso)	<b>SD tubercolari</b> (9 casi)
<b>Età media</b>	64,31	58,16	63	53,33
<b>Sesso</b>				
Maschi	35 (56%)	12 (63%)	1 (100%)	4 (44%)
Femmine	27 (44%)	7 (37%)	-	5 (56%)
<b>Comorbidità sistemiche</b>				
Diabete mellito	11 (18%)	8 (42%)	1 (100%)	2 (22%)
Epatiti croniche/cirrosi	9 (14%)	1 (5%)	-	1 (11%)
Cardiopatía ischemica cronica	11 (18%)	2 (11%)	-	-
Insufficienza renale cronica	7 (11%)	-	-	-
Immunodepressione	6 (10%)	2 (11%)	-	-
Neoplasie	8 (13%)	1 (5%)	1 (100%)	-
Tossicodipendenza	7 (11%)	-	1 (100%)	-
<b>Localizzazione</b>				
Cervicale o cervico-dorsale	6 (9%)	-	-	-
Dorsale o dorso-lombare	15 (24%)	1 (5%)	1 (100%)	4 (44%)
Lombare o lombo-sacrale	40 (65%)	18 (95%)	-	5 (56%)
Cervicale e lombare	1 (2%)	-	-	-
<b>Clinica</b>				
Sintomatologia dolorosa	55 (89%)	18 (95%)	1 (100%)	7 (78%)
Febbre	30 (48%)	4 (21%)	-	1 (11%)
Segni neurologici	13 (21%)	4 (21%)	-	3 (33%)
Nessun sintomo	2 (3%)	-	-	1 (11%)
Ritardo diagnostico(sett.)	8,12	6,42	5	20,22

**Tabella 5.**

	<b>SD ematogene</b> (62 casi)	<b>SD da inoculo diretto</b> (19 casi)	<b>SD da diffusione per contiguità</b> (1 caso)	<b>SD tubercolari</b> (9 casi)
<b><i>Dati di laboratorio</i></b>				
VES	55 (89%)	16 (84%)	1 (100%)	8 (89%)
PCR	49 (79%)	16 (84%)	1 (100%)	8 (89%)
Leucocitosi	19 (31%)	6 (32%)	1 (100%)	2 (22%)
Nessun valore alterato	6 (10%)	2 (11%)	-	1 (11%)
<b><i>Esami strumentali eseguiti</i></b>				
RM	53 (85%)	18 (95%)	1 (100%)	7 (78%)
TC	27 (44%)	4 (21%)	-	8 (89%)
PET-TC	10 (16%)	-	-	2 (22%)
Scintigrafia con 11In-Biotina	4 (6%)	5 (26%)	-	-
Scintigrafia con leucociti autologhi marcati	7 (11%)	1 (5%)	-	1 (1%)
Scintigrafia con 99Tc	3 (5%)	-	-	-
<b><i>Esami microbiologici eseguiti</i></b>				
Biopsia vertebrale	40 (65%)	12 (63%)	-	5 (56%)
Emocolture	50 (81%)	13 (68%)	1 (100%)	7 (78%)
Drenaggio ascessi contigui	5 (8%)	3 (16%)	-	3 (33%)
<b><i>Disponibilità diagnosi microbiologica</i></b>	38 (61%)	8 (44%)	1 (100%)	7 (78%)

**Tabella 6.**

La casistica del nostro studio ha compreso un maggior numero di SD non tubercolari (82 casi con una media di 7,5 casi/anno) rispetto alle tubercolari (solo 9 casi; 0,8 casi/anno) a fronte di 155 casi di tubercolosi extra SD osservati nel medesimo periodo.

L'età media delle SD non tubercolari della nostra casistica è di 62,87 anni ed è comparabile a quella riportata in Letteratura.<sup>71</sup> Analogamente ai dati dello studio di Dufour et al., che ha messo a confronto SD ematogene e da inoculo diretto, l'età media è risultata superiore per il I gruppo (> 70 anni) e minore nel II (60-69 anni), verosimilmente perché pazienti più anziani gravati da maggior rischio operatorio, vanno meno frequentemente incontro a interventi chirurgici.

Nelle SD tubercolari l'età media è risultata di 53,33 anni, inferiore quindi rispetto a quella delle forme non tubercolari, con una differenza statisticamente significativa ( $p$ -value = 0,03), differenza riportata anche in Letteratura.<sup>72</sup>

Anche nel nostro studio il rapporto M:F è risultato favore dei maschi nelle forme non tubercolari e delle femmine nelle forme tubercolari<sup>72,73</sup> (Tabella 7).

Per le SD tubercolari abbiamo una prevalenza in pazienti di nazionalità italiana rispetto ad extracomunitari (rispettivamente 56% e 44%), con età media inferiore per gli extracomunitari (42,25 vs 63 anni); infatti il rapporto pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel 2008 riporta una diminuzione dell'incidenza di malattia nei soggetti italiani con una prevalenza in quelli di età superiore ai 65 anni, mentre per gli stranieri riporta una maggior prevalenza nei giovani adulti.<sup>74</sup>

<i>Dati demografici</i>	<b>U.O. Malattie infettive AOUP</b>		<b>Kim 2010</b>	
	<i>SD non tubercolari</i>	<i>SD tubercolari</i>	<i>SD non tubercolari</i>	<i>SD tubercolari</i>
<i>Età media</i>	62,9 (± 12,1)	53,3 (± 17,5)	59,8 (± 14,7)	55,5 (± 19,2)
<i>M:F</i>	1,41	0,8	2,16	0,57

**Tabella 7.**

Per quanto attiene le condizioni predisponenti è importante sottolineare che non si è mai definito un nesso di causalità con la patogenesi delle SD: si tratta di condizioni che hanno solo un legame epidemiologico con le infezioni vertebrali e che, secondo logica e conoscenze scientifiche disponibili, potrebbero facilitarne l'insorgenza.

Tra le SD non tubercolari solo il 16% dei pazienti non presentava condizioni predisponenti; nei restanti casi invece si è osservato che, il diabete mellito è stata la patologia più frequentemente riscontrata, essendo presente nel 24% dei pazienti (20/82). Questo dato è comparabile ai risultati di numerosi studi che riportano il diabete come la comorbilità maggiormente associata a SD (Tabella 8). D'altronde l'aumentato rischio di infezioni è una problematica associata ad un cattivo controllo glicemico nota ormai da tempo, da imputare sostanzialmente a due aspetti: alla riduzione delle difese

immunitarie da un lato ed al prodursi di ulcere cutanee che fungono da “porte d’ingresso” dall’altro. Il lavoro di Dryden del 2015 mostra come per i pazienti diabetici sia maggiore il rischio di sviluppare di osteomieliti rispetto alle altre tipologie di infezione.<sup>75</sup>

	U.O. Malattie Infettive AOUP	McHenry 2002	Kim 2010	Gök 2014
<i>Diabete mellito</i>	24%	20%	30%	33%

**Tabella 8.**

In alcune serie l’abuso di droghe per via endovena quale fattore di rischio è piuttosto elevato<sup>76</sup>, aspetto che non si riscontra nella nostra casistica dove i pazienti con dipendenza da droghe per via endovenosa rappresentano solo il 5% dei casi (4/82).

Tra le SD non tubercolari la localizzazione lombare è la più frequentemente coinvolta, dati paragonabili a quelli presenti in Letteratura. Si può supporre che la frequente localizzazione lombare sia legata al maggior stress meccanico a cui è sottoposto questo tratto vertebrale.<sup>72</sup> Per lo stesso motivo il rachide lombare risulta più frequentemente sede di patologie che richiedano un intervento chirurgico o una manovra invasiva loco-regionale, tanto che risulta essere la localizzazione più frequente anche nelle SD da inoculo diretto.

Contrariamente ai dati presenti in Letteratura, si osserva che nella nostra casistica di SD tubercolari la localizzazione lombare o lombo-sacrale rimane la più frequente, seppur leggermente (55,5%), seguita da quella dorsale.

Per quanto riguarda la “porta d’ingresso” utilizzata dal patogeno è evidente che per le forme da inoculo diretto sia rappresentata dalla breccia chirurgica o dalla manovra invasiva loco-regionale.

Nei casi restanti si è quindi considerato che il microrganismo abbia potuto raggiungere le strutture rachidee tramite il torrente ematico partendo da un focolaio infettivo a distanza, documentato o no. Per quel che attiene le forme da focolaio infettivo noto c’è

da specificare che, al fine di accertarsi dell'effettiva correlazione tra tale focolaio e il processo spondilodiscitico, sarebbe stato opportuno isolare il microrganismo da entrambe le sedi e valutarne il profilo di resistenza. Ciò tuttavia è stato possibile solo per 4 casi: i pazienti in questione presentavano tutti una SD da focolaio infettivo noto secondario all'esecuzione di manovre invasive a distanza (inserimento di *devices* intravascolari in tutti e 4 i casi) e il microrganismo cresciuto dalle emocolture prelevate dal *device* è stato identico a quello cresciuto dalla biopsia vertebrale. Per i restanti casi di SD da focolaio infettivo noto, non potendo avere la certezza dell'associazione tra i due processi infettivi presenti, si può parlare perciò di una porta d'ingresso di "probabilità", sia quando le indagini microbiologiche eseguite abbiano portato ad isolamento di un patogeno il quale potesse essere verosimilmente responsabile sia della SD che dell'infezione concomitante presente, sia quando abbiano dato esito negativo o non siano state eseguite.

Una precisazione va posta per l'unico paziente con SD da diffusione per contiguità appartenente alla nostra casistica: essendo affetto da empiema pleurico si è supposto che il patogeno abbia raggiunto la colonna vertebrale per contiguità, tuttavia non si può escludere con certezza che il microrganismo, anche in questo caso, non sia giunto a livello rachideo tramite il torrente ematico.

Come in Letteratura anche nella nostra casistica la patogenesi ematogena è quella più frequente, seguita dalle forme da inoculo diretto e da diffusione per contiguità (Tabella 9).

<i>Porta d'ingresso</i>	<b>U.O. Malattie Infettive AOUP</b>	<b>SPILF 2007</b>
<i>ematogene</i>	76%	60-80%
<i>da inoculo diretto</i>	23%	15-40%
<i>da diffusione per contiguità</i>	1%	3%

**Tabella 9.**

Di seguito si confrontano invece i focolai infettivi ritenuti da noi il punto di partenza della diffusione ematogena del germe responsabile della SD con i dati presenti in Letteratura (Tabella 10).



<i>Focolai infettivi</i>		<b>U.O. Malattie Infettive AOUP</b>	<b>Mylona 2009</b>
<b>Focolaio infettivo noto</b>	<i>Infezioni genito-urinarie</i>	5%	17%
	<i>Infezioni di cute e tessuti molli</i>	11%	11%
	<i>Infezioni polmonari</i>	2%	2%
	<i>Endocarditi</i>	10%	12%
	<i>Infezioni della cavità orale</i>	2%	2%
	<i>Ascessi variamente localizzati</i>	3%	-
	<i>Devices intravascolari</i>	16%	5%
	<i>Interventi chirurgici non rachidei</i>	5%	-
<b>Focolaio infettivo ignoto</b>		47%	22%

**Tabella 10.**

Tra tutte spicca la differenza che si ha tra la nostra casistica e la Letteratura riguardo alle SD secondarie ad una manovra iatrogena a distanza, che rappresentano il 21% ( $p\text{-value} < 0,001$ ).

Sul totale dei pazienti perciò le procedure iatrogene (locali e a distanza) responsabili di SD sono state il 39% (32/82). Da ciò si comprende l'importanza del sorvegliare attentamente quelle procedure per cui esista un maggiore rischio infettivo, con la scelta di presidi più sicuri e l'adozione di misure di assistenza che garantiscano le condizioni asettiche, evitando un loro eccessivo utilizzo laddove sia possibile. Soprattutto fondamentale per gli interventi chirurgici la profilassi pre e intra-operatoria, essenziale al fine di prevenire un'infezione post-chirurgica.<sup>34</sup>

Si vuole sottolineare inoltre l'importanza del ricercare un focolaio infettivo punto di partenza della disseminazione del patogeno responsabile di SD, aspetto spesso non enfatizzato in Letteratura. Questa potrebbe infatti rappresentare la spia di una patologia più grave, ad esempio un'endocardite o una tubercolosi a localizzazione polmonare o urogenitale.

Una menzione particolare va fatta proprio in proposito dell'endocardite: Legrand et al. suggeriscono la ricerca sistematica di questa patologia nei pazienti con SD. Per i

pazienti senza particolari fattori di rischio l'auscultazione cardiaca ripetuta è ritenuta sufficiente, per quelli con particolari fattori di rischio è considerata invece indispensabile un'ecocardiografia trans-esofagea.<sup>77</sup>

Il sintomo all'esordio, nella nostra casistica, è rappresentato dal dolore nel 90% dei casi, accompagnato da febbre in circa la metà delle SD non tubercolari, che è abbastanza conforme a quanto si ritrova in Letteratura.<sup>78</sup> Essendo la rachialgia un sintomo estremamente aspecifico, è difficile che possa rappresentare un campanello d'allarme per la SD, specie per i pazienti che già soffrivano di una sintomatologia simile. L'accompagnamento a febbre, tuttavia, dovrebbe essere in prima battuta l'elemento che porti a pensare alla presenza di un processo infettivo e a prendere in considerazione, tra le altre cose, una SD. La sintomatologia neurologica, presente nella nostra casistica nel 21% dei pazienti, è un altro elemento che dovrebbe indirizzare più rapidamente all'esecuzione di accertamenti diagnostici, essendo maggiormente allarmante, soprattutto se grave.

La febbre si è manifestata più frequentemente nelle forme ematogene rispetto a quelle da inoculo diretto, conformemente a quanto riportato in altri studi. Nella nostra casistica invece i segni neurologici si osservano con la stessa frequenza nei due gruppi, mentre in Letteratura sembrano essere più caratteristici dell'esordio delle forme da inoculo diretto.<sup>79</sup> Per quest'ultima categoria perciò risulta ancora più difficile sospettare la patologia solo sulla base della clinica, dal momento che questa, caratterizzata prevalentemente da dolore e segni neurologici, è paragonabile a quella antecedente all'intervento e può erroneamente portare a pensare ad un fallimento della chirurgia o ad una sua complicanza. È anche vero, d'altro canto, che la sola evidenza di una manovra invasiva recente dovrebbe giustificare una maggiore attenzione riguardo al possibile sviluppo di un processo infettivo.

L'aspecificità del quadro clinico e la frequente assenza di febbre rendono ragione del ritardo diagnostico che caratterizza questa patologia. Nella nostra casistica, infatti, intercorrono in media 7,67 settimane dalla manifestazione dei sintomi prima che possa essere raggiunta una diagnosi mediante *imaging*. Intervallo che sale a 8,12 se si considerano le SD ematogene e che scende a 6,41 per quelle da inoculo diretto. Per le forme ematogene questo può essere spiegato non solo con la scarsa attenzione da parte

del paziente a sintomi relativamente aspecifici e modesti, ma anche con la scarsa conoscenza di questo particolare *setting* di infezione da parte del medico di base. Per le forme post-operatorie, invece, un ritardo diagnostico di questo tipo è difficilmente comprensibile, considerata la prevedibilità di un'infezione post-chirurgica e il relativamente breve intervallo di tempo che intercorre tra la manovra iatrogena invasiva e la presentazione dei sintomi, di 1,84 settimane nella nostra casistica. In questi casi l'insorgenza della SD potrebbe essere dovuta ad un inadeguato monitoraggio (ematobiochimico e *imaging*) nel periodo successivo all'intervento.

In generale i nostri dati devono comunque far riflettere sulla necessità di una più scrupolosa valutazione del paziente con una sintomatologia simile e di non sottovalutare l'ipotesi di una SD.

La difficoltà di una diagnosi precoce è ancor più evidente tra le SD tubercolari in cui la sintomatologia è più aspecifica e, di conseguenza, l'intervallo diagnostico più lungo (di 20,22 settimane tra i nostri pazienti, conformemente a quanto riportato in Letteratura <sup>80</sup>). La differenza rispetto all'intervallo di latenza delle forme non tubercolari è risultata estremamente significativa ( $p\text{-value} = 0,0001$ ).

L'analisi dei risultati ha messo in luce che VES e PCR sono i parametri più frequentemente elevati nella nostra casistica, la maggior parte delle volte in associazione (analogamente a quanto riportato anche in Letteratura <sup>41</sup>), senza che vi siano particolari differenze tra le forme ematogene e quelle da inoculo diretto. L'elevazione di tali indici di flogosi, associati alla sintomatologia dolorosa, dovrebbe rappresentare la spia di un processo infettivo-infiammatorio a carico del rachide, che giustifichi ulteriori accertamenti diagnostici. C'è tuttavia da sottolineare che nelle SD ematogene da focolaio infettivo noto, l'aumento dei markers d'infiammazione viene tendenzialmente imputato al processo infettivo concomitante. Nelle SD da inoculo diretto, invece, si ha di regola un aumento degli indici di flogosi nel periodo successivo all'intervento chirurgico e dei tempi di normalizzazione abbastanza lunghi, motivo per cui, anche in questo caso, non viene dato peso alla loro elevazione. Essendo però i tempi di normalizzazione della PCR inferiori rispetto a quelli della VES (3-7 giorni vs. alcune settimane <sup>81</sup>), molti studi consigliano a seguito di un intervento chirurgico di dare

maggior valore ad una persistenza di valori elevati di PCR rispetto a quelli della VES, al fine di rivelare un'infezione post-chirurgica il più precocemente possibile.<sup>82,83</sup>

VES e PCR sono tuttavia valori fondamentali da valutare nel follow-up del paziente, dal momento che un loro rialzo può indicare una ripresa della malattia, mentre valori persistentemente normali vengono valutati come uno dei parametri da considerare per l'interruzione della terapia. Un decremento settimanale della PCR del 50% è considerato indice di un buon progresso terapeutico.<sup>77</sup>

La leucocitosi è risultata presente nel 32% dei pazienti ma, essendo incostante, non è uno dei parametri da considerarsi predittivi per SD.

L'RM è stata la metodica più utilizzata all'interno della nostra casistica ma la sua sensibilità è stata inferiore rispetto a quella di altri studi<sup>84</sup>, attestandosi al 92%. Segue la TC, la cui sensibilità tuttavia è risultata ancora inferiore a quella della RM, essendo del 77% ( $p\text{-value} = 0,06$ ). Si suppone che questo dato sia da mettere in relazione ad un uso precoce della TC, quando invece questa permette di evidenziare un processo spondilodiscitico solo quando si siano verificate le alterazioni ossee, ovvero più tardivamente. È infatti l'esame più utilizzato nelle forme tubercolari, sebbene la sua sensibilità non sia risultata maggiore rispetto a quella delle SD non tubercolari ( $p\text{-value} > 0,9$ ).

L'utilizzo della TC è risultato maggiore nelle forme ematogene da focolaio infettivo noto rispetto a quelle ignote, con una differenza statisticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,02$ ), questa discrepanza è verosimilmente da mettere in relazione all'uso della TC per la diagnosi delle patologie concomitanti nelle forme da focolaio infettivo noto: l'esecuzione dell'esame ha poi messo in luce alterazioni a carico del rachide o delle strutture circostanti, portando quindi alla diagnosi di SD.

Le metodiche scintigrafiche hanno avuto una sensibilità nel complesso del 75% per le SD non tubercolari, che sale al 78% per la scintigrafia con <sup>111</sup>In-biotina. Anche in questo caso quindi è risultata piuttosto bassa.

Di seguito riportiamo il confronto delle varie metodiche *imaging* eseguite per le SD non tubercolari della nostro studio (Tabella 11):

RM	Scintigrafia biotina	TC	Scintigrafia leucociti marcati	Scintigrafia Tc <sup>99</sup>	PET-TC
92% (66/72)	78% (7/9)	77% (24/31)	75% (6/8)	67% (2/3)	50% (5/10)

**Tabella 11.**

Una differenza che si osserva rispetto ad altri studi <sup>20,37,85</sup>, è il maggior ricorso alla RM all'interno della nostra casistica. In tali studi è riportato che questa metodica non è usata di frequente per gli elevati costi a cui è associata, ma rappresenta comunque la metodica più efficace da utilizzare singolarmente per la diagnosi di SD. In alternativa ad essa si fa più spesso ricorso alla scintigrafia con Tc<sup>99</sup> o con Ga<sup>67</sup>, meno utilizzate per i nostri pazienti.

Riportiamo inoltre che nella maggior parte degli studi per la quasi totalità dei pazienti è stata utilizzata la radiografia standard come esame di primo livello, metodica non valutata nel nostro studio per l'eccessiva aspecificità che la caratterizza.

Nella nostra casistica di SD non tubercolari gli esami microbiologici non hanno condotto a isolamento del patogeno nel 42% dei casi, una percentuale maggiore rispetto a quella riportata in Letteratura. <sup>78,85</sup>

Questo dato mette in luce una difficoltà importante nel raggiungere una diagnosi eziologica di certezza che compromette, di conseguenza, la possibilità di impostare una terapia antibiotica mirata, associata a maggior possibilità di successo.

È interessante inoltre notare come non si sia seguito un preciso algoritmo diagnostico per la ricerca del patogeno: le emocolture sono state eseguite solo nel 79% dei casi, la biopsia vertebrale nel 65%. Questo contrasta con le indicazioni fornite sia dalle Linee Guida francesi che dalle più recenti Linee Guida dell'IDSA: entrambe raccomandano infatti di eseguire sempre emocolture e di procedere con la biopsia vertebrale solo quando le emocolture non abbiano dato esito positivo. Avendo isolato il patogeno solo nel 58% dei casi si può ipotizzare che utilizzando maggiormente i suddetti esami, soprattutto eseguendo emocolture in tutti i pazienti, si sarebbe potuta raggiungere una diagnosi eziologica per un numero maggiore di casi.

Suggestiva anche la discordanza che si osserva tra le SD ematogene e quelle da inoculo diretto: nelle prime il patogeno non è stato isolato nel 39% dei casi, nelle seconde

questa percentuale sale al 56%, valori paragonabili a quelli in Letteratura (Tabella 12). Nelle forme ematogene, infatti, le emocolture possono essere un'utile metodica per ottenere dati microbiologici, ma nelle forme da inoculo diretto, non avendo il patogeno raggiunto la colonna vertebrale tramite il torrente ematico, è raro che queste risultino positive. Perciò, non potendo spesso sfruttare l'utilità delle emocolture, è comprensibile come nelle SD da inoculo diretto sia più difficile isolare il microrganismo.

	U.O. Malattie Infettive AOUN		Letteratura (SPILF 2007)	
	<i>SD ematogene</i>	<i>SD da inoculo diretto</i>	<i>SD ematogene</i>	<i>SD da inoculo diretto</i>
<i>Assenza di diagnosi microbiologica</i>	39%	56%	28-53%	28-66%

**Tabella 12.**

La biopsia vertebrale ha presentato una sensibilità del 48%, paragonabile a quella generalmente presente in Letteratura, sebbene alcuni studi dimostrino una sensibilità che raggiunge il 77%<sup>1,78</sup>. Nei casi di negatività dell'esame è di solito consigliato di eseguire una seconda ago-biopsia vertebrale o una biopsia "open", la quale è associata a una sensibilità maggiore.

Le cause di negatività di questa metodica sono da ricercare in vari aspetti: scarsità del materiale prelevato, errori nel campionamento, inizio della terapia antibiotica prima della biopsia, inesperienza dell'operatore e difficoltà nel raggiungimento degli spazi paravertebrali.<sup>86</sup> Indubbiamente, quindi, per aumentare la sensibilità della metodica è necessario cominciare la terapia antibiotica non prima della sua esecuzione; inoltre la sensibilità potrebbe anche essere incrementata aumentando il numero di campioni da destinare alla coltura ottenuti tramite singolo prelievo, come indicato dalle Linee Guida francesi, che suggeriscono l'analisi parallela di 6 differenti aspirati.<sup>12</sup>

Bassa invece la sensibilità delle emocolture che si attesta al 38% nella nostra casistica di SD non tubercolari, riportata invece tra il 40-60% in Letteratura.<sup>1</sup> La loro sensibilità potrebbe essere incrementata eseguendole al picco febbrile o nelle 4 ore successive l'esecuzione di una biopsia vertebrale. Tra le SD tubercolari invece non sono mai risultate positive.

Utili per la diagnosi microbiologica i prelievi da ascessi paravertebrali con una sensibilità diagnostica del 75%, che raggiunge il 100% per le SD tubercolari.

Di seguito riportiamo il confronto della sensibilità delle metodiche eseguite nella nostra casistica (Tabella 13):

<i>Esame microbiologico</i>	<b>SD ematogene</b>	<b>SD da inoculo diretto</b>	<b>SD per contiguità</b>	<b>SD tubercolari</b>
<i>Biopsia vertebrale</i>	50%	42%	-	20%
<i>Emocolture</i>	42%	15%	100%	0%
<i>Drenaggio ascessi contigui</i>	80%	33%	-	100%

**Tabella 13.**

Il nostro studio conferma la preponderanza di infezioni spondilodiscitiche da Gram-positivi tra le SD non tubercolari, descritta anche in Letteratura. Tra questi i più coinvolti sono gli stafilococchi spp., che superano la metà dei casi. Si osserva come *S. aureus* sia il maggior responsabile delle SD ematogene (45%), percentuale che sale al 58% se si considerano complessivamente gli stafilococchi spp, analogamente ai dati in Letteratura dove si attestano al 56%.<sup>87</sup> Si osserva che questi patogeni sono stati responsabili di casi di SD da focolaio infettivo noto a partenza dalla cute o secondario a manovre invasive a distanza, dato che non deve stupire, considerato che gli stafilococchi spp. costituiscono la gran parte della flora cutanea. Si può supporre perciò che per i restanti casi di SD ematogene da stafilococchi spp., per i quali non si sia identificato un focolaio infettivo di partenza, questo possa essere verosimilmente rappresentato dalla cute.

Gli stafilococchi spp. rimangono i patogeni più implicati anche nelle SD da inoculo diretto (63%), seppur in misura minore rispetto ai dati presenti in Letteratura (86%).<sup>71</sup> In questo caso si osserva una prevalenza di CNS rispetto a *S. aureus*. Ricollegandosi a quanto detto sopra anche questo dato non stupisce, essendo stata la manovra invasiva elemento di collegamento tra la cute, sede di stafilococchi, e la colonna vertebrale. Per

questo tipo di SD, pertanto, essendo presente l'evidenza della manovra invasiva è ancor più giustificato supporre un'eziologia stafilococcica laddove l'isolamento non sia avvenuto.

Scarso è il contributo dei Gram-negativi nella nostra casistica, rappresentati da *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*.

Interessanti sono i dati riguardo i microrganismi resistenti: dei 4 casi di SD da MRSA 2 sono legati a manovre invasive iatrogene, i 4 casi di SD da *S. epidermidis* oxacillino-resistente, invece, sono tutti conseguenti a manovre iatrogene. Infine, a seguito di un'altra manovra invasiva si è avuto isolamento di KPC (Tabella 14). Per cui su 10 SD non tubercolari sostenute da patogeni resistenti, 7 sono state secondarie ad una manovra invasiva locale o a distanza, aspetto che mette ancora una volta in relazione la problematica dell'antibiotico-resistenza con le infezioni nosocomiali. D'altronde in Italia, secondo il *report* del 2014 dell'"European Antimicrobial Resistance Surveillance Network" (EARS-Net), la resistenza agli antibiotici si mantiene purtroppo tra le più elevate in Europa e quasi sempre al di sopra della media europea. Sebbene questi dati abbiano presentato un aumento negli ultimi 10 anni prevalentemente per i Gram-negativi (soprattutto KPC) si osserva come anche per i Gram-positivi risultino stabili ma pur sempre elevati.<sup>88</sup>

<i>Microrganismo</i>	<b>SD ematogene secondarie a manovra iatrogena a distanza</b>	<b>SD da inoculo diretto</b>
MSSA	4	1
MRSA	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>S. epidermidis</i> Oxa-S	1	1
<i>S. epidermidis</i> Oxa-R	<b>2</b>	<b>2</b>
KPC	<b>1</b>	-
<i>P. aeruginosa</i> MS	-	1
<i>St. constellatus</i>	-	1
<i>C. albicans</i>	1	1

**Tabella 14.**



Si osserva infine che nella nostra casistica le SD micotiche si sono presentate nel 6% delle SD non tubercolari analizzate, con una frequenza quindi decisamente superiore se paragonata a quella riportata da Mylona et al. (1%), con una differenza estremamente significativa ( $p\text{-value} = 0,006$ ).<sup>78</sup> Tutte sono state sostenute da *Candida* spp., che è un normale commensale di molti distretti dell'organismo. Ma quando ha accesso al sistema intravascolare può generare infezione, soprattutto in condizioni di immunodepressione.

L'analisi dei dati ha mostrato un maggior utilizzo della terapia mirata rispetto a quella empirica sulla totalità dei pazienti, aspetto che tuttavia non si osserva nel sottogruppo delle SD da inoculo diretto, per le quali prevale l'utilizzo della terapia empirica. Questo dato si associa al mancato isolamento del patogeno, che infatti nelle forme da inoculo diretto è prevalente.

Nella pratica clinica la terapia empirica è generalmente iniziata sulla base della clinica e dei reperti radiologici, nonostante l'assenza di una diagnosi eziologica. Alcuni studi tuttavia suggeriscono di non cominciare alcuna terapia fino a che non sia stato ottenuto l'isolamento del microrganismo, salvo in presenza di complicanze quali neutropenia o sepsi severa.<sup>63</sup>

Stante la realtà epidemiologica è comprensibile come in prima battuta sia stata utilizzata prevalentemente una terapia antistafilococcica utilizzando daptomicina, linezolid, glicopeptidi e fluorochinoloni, spesso in associazione a rifampicina. Le SD micotiche sono invece state trattate con azoli (prevalentemente fluconazolo) e caspofungina, si osserva che non è mai stata utilizzata amfotericina B liposomiale, indicata in Letteratura come terapia parenterale di scelta per le SD micotiche.<sup>12,43</sup>

La durata media della terapia è stata di  $25,43 \pm 12,06$  settimane nella nostra casistica. Sebbene la durata del trattamento non sia indicata univocamente in Letteratura, si osserva come generalmente sia inferiore rispetto a quella dei nostri pazienti, attestandosi tra le 6 e le 14,7 settimane.<sup>1,85,89,90</sup> La durata della terapia parenterale della nostra casistica è invece paragonabile a quella riportata in Letteratura, essendo di  $8,83 \pm 6,84$  settimane.<sup>89,91</sup> L'assenza di Linee Guida internazionali incide soprattutto sulla gestione terapeutica del paziente con SD: non essendo la terapia standardizzata il più delle volte risulta molto diversificata non solo a seconda dei centri ma anche da paziente a paziente.

Le Linee Guida francesi raccomandano di cominciare, dopo l'esecuzione degli esami microbiologici, un trattamento per via parenterale che duri non più di 4-6 settimane, ma abbreviabile se il microrganismo in causa è sensibile ad antibiotici che abbiano una buona biodisponibilità orale. Non viene definita una durata ottimale del trattamento ma si raccomanda di non prolungarlo oltre le 6-12 settimane.<sup>12</sup>

Si osserva che per 13 pazienti si è avuto più di un ricovero per SD, aspetto che testimonia il percorso poco lineare che spesso caratterizza l'iter diagnostico-terapeutico di questa patologia.

Circa due terzi dei pazienti di cui sia stato possibile valutare il follow-up completo è andato incontro a guarigione completa, i restanti hanno manifestato sintomi residui quali dolore cronico o deficit neurologici, il che risulta paragonabile a quanto riportato in Letteratura<sup>1</sup>. Di questi, 3 hanno avuto necessità di un intervento chirurgico tardivo per la risoluzione della sintomatologia.

Nello studio di McHenry (2002) si mette in luce come una cattiva prognosi, intesa come persistenza della sintomatologia dolorosa o di deficit neurologici che determinino limitazione funzionale, sia maggiormente associata a 3 aspetti: ritardo diagnostico maggiore di due mesi, paralisi o debolezza muscolare all'esordio, acquisizione dell'infezione in ambito ospedaliero.

Ebbene, per i pazienti del nostro studio che abbiano avuto a distanza di tempo guarigione con limitazione funzionale si è osservato che solo in 3/14 casi non era presente nessuno dei suddetti fattori di rischio, per i restanti 11/14 ne era presente almeno uno, nello specifico: 4/8 hanno avuto un ritardo diagnostico maggiore di due mesi, 1/8 debolezza muscolare all'esordio, 3/8 acquisizione dell'infezione in ospedale tramite manovra invasiva, 1/8 sia ritardo diagnostico maggiore di due mesi che debolezza muscolare all'esordio, 1/8 sia ritardo diagnostico sia acquisizione dell'infezione in ospedale, 1/8 ha presentato tutti e tre gli aspetti.

Si osserva, quindi, come soprattutto il ritardo diagnostico sia ancora una volta uno degli aspetti su cui sia necessario intervenire con maggior enfasi, dal momento che non solo allunga il decorso della patologia e la sofferenza del paziente, ma riduce anche le possibilità di guarigione completa a distanza di tempo.

Così come è necessario prendere tutte le precauzioni possibili nell'esecuzione di manovre invasive in ospedale al fine di prevenire la diffusione delle infezioni. Tra l'altro per i pazienti di cui sopra, che abbiano acquisito l'infezione in ambito nosocomiale, 3/5 hanno contratto un'infezione da germi resistenti (2 casi di SD da *S. epidermidis* oxacillino-resistente, 1 caso da MRSA). Questo potrebbe essere un'ulteriore fattore ostacolante, a distanza di tempo, la guarigione completa.

### 3. CONCLUSIONI

---

Il nostro studio ripropone molte delle osservazioni riportate dalla Letteratura, soprattutto per quanto attiene l'epidemiologia, la clinica e la terapia delle SD. Ma l'aspetto su cui riteniamo fondamentale focalizzarsi è indubbiamente la costante sottostima a cui sono sottoposte, responsabile anche del ritardo diagnostico che generalmente le caratterizza.

La rachialgia è infatti un sintomo talmente comune nella popolazione generale, soprattutto oltre i 50 anni, che rende difficile prendere in considerazione l'ipotesi di una SD, sia per il paziente che per il medico.

La mancanza di Linee Guida internazionali o quantomeno europee che forniscano un algoritmo diagnostico da seguire in modo univoco è sicuramente una delle principali cause alla base della scarsa conoscenza di queste patologie nel mondo medico e della difficoltà nell'approcciarsi ad essa dal punto di vista diagnostico-terapeutico.

Proponiamo quindi di seguito alcune considerazioni, ottenute dall'analisi della Letteratura e dall'osservazione dei dati emersi dal nostro studio, che potrebbero fungere da guida nella tentativo di sistematizzazione dell'approccio a questa patologia.

Sarebbe opportuno considerare l'ipotesi di una SD in presenza di :

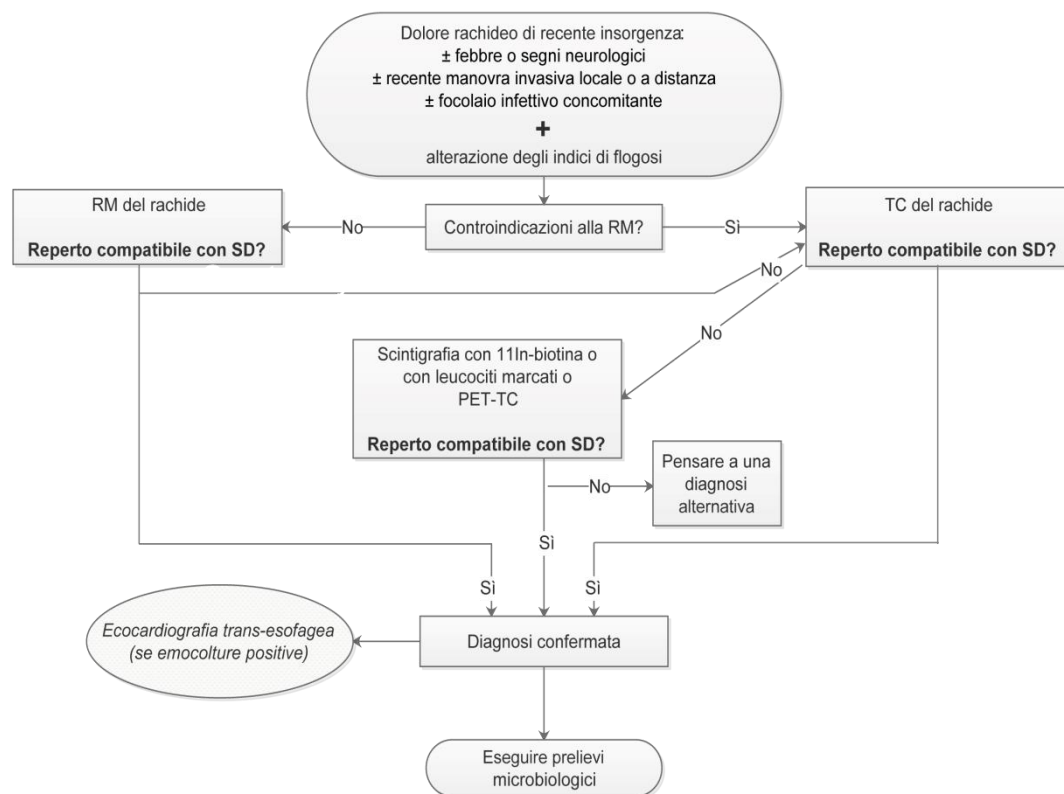
- Dolore rachideo di recente insorgenza (o rapido peggioramento di dolore rachideo preesistente), con o senza associazione a febbre o segni neurologici.
- Comparsa di dolore rachideo (o rapido peggioramento di dolore rachideo preesistente) nelle settimane successive ad una manovra invasiva loco-regionale o a distanza.
- Comparsa di dolore rachideo (o rapido peggioramento di dolore rachideo preesistente) in presenza di focolai infettivi a distanza.

Nei suddetti casi sarebbe buona norma da parte del medico prescrivere un dosaggio plasmatico di VES e PCR ed un esame emocromocitometrico.

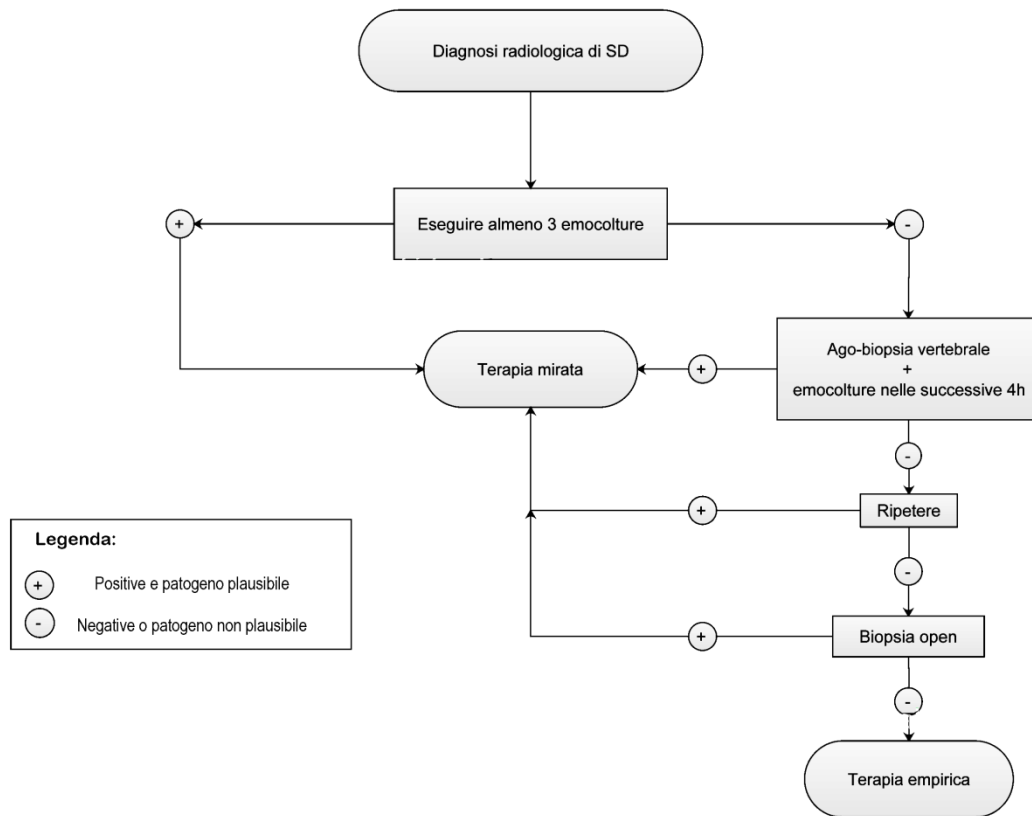
Nei pazienti per i quali si abbia evidenza dell'esecuzione di una manovra invasiva loco-regionale o a distanza nelle settimane precedenti la manifestazione o il peggioramento

della rachialgia, si consiglia di fare maggiore attenzione ad un'elevazione degli indici di flogosi, soprattutto per quanto attiene il parametro PCR.

Dolore rachideo di recente insorgenza associato ad elevazione degli indici di flogosi sono gli elementi necessari per poter mettere in moto l'iter diagnostico consigliato nella *flow-chart* n.1:



In caso di diagnosi clinico-radiologica di SD infettiva, è necessario procedere all'esecuzione di indagini microbiologiche, nella sequenza illustrata dalla *flow-chart* n.2 (pagina seguente).



Infine una volta accertata la presenza di una SD infettiva riteniamo sia fondamentale, per quanto attiene le forme ematogene, ricercare il focus infettivo emboligeno che abbia determinato la disseminazione del patogeno responsabile di SD, potendo questa rappresentare la spia di una patologia sottostante talvolta più grave della SD stessa. Consigliamo innanzitutto di eseguire:

- La ricerca sistematica di endocardite: per i pazienti senza particolari fattori di rischio l'auscultazione cardiaca ripetuta è sufficiente, per quelli con particolari fattori di rischio è invece indispensabile un'ecocardiografia trans-esofagea.

Inoltre, indirizzati dalla clinica e dal patogeno eventualmente isolato dalle indagini microbiologiche di cui sopra, si consiglia di effettuare:

- Per la ricerca di tubercolosi polmonare, radiografia standard eventualmente seguita da TC del torace.
- Per la ricerca di infezione dell'apparato urogenitale, analisi delle urine e urinocoltura.

Essendo forte la correlazione tra le SD e l'esecuzione di manovre invasive loco-regionali o a distanza, come si evince anche dal nostro studio, si raccomanda di eseguire sempre un'adeguata profilassi antibiotica pre e intra-operatoria e la sorveglianza di quelle procedure per le quali esista un rischio infettivo maggiore, fermo restando che l'attento monitoraggio clinico ed ematobiochimico del paziente nel periodo post-operatorio rimane elemento imprescindibile.

Consigliamo anche in questo caso, se le emocolture risultassero positive, la ricerca sistematica di endocardite.

In definitiva, si auspica che questo lavoro si renda utile a fornire maggiori conoscenze riguardo la SD, così da favorire la diagnosi precoce, la pronta identificazione del patogeno e l'impostazione di una terapia mirata, migliorando così il decorso della patologia e riducendo l'insorgenza di complicanze.

## 4. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

---

1. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010; **65 Suppl 3**: iii11-24.
2. Martin C, McHenry, Kirk A, Easley, Locker GA. Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals. 2002; **34**(10): 1342-50.
3. Elie F, Berbari, Souha S, Kanj, Todd J, Kowalski, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. 2015.
4. Zarghooni K, Rollinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *International orthopaedics* 2012; **36**(2): 405-11.
5. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. *Deutsches Ärzteblatt International* 2008; **105**(10): 181-7.
6. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *The Journal of infection* 2008; **56**(6): 401-12.
7. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996; **13**(4): 701-24.
8. Mader JT, Mohan D, Calhoun J. A Practical Guide to the Diagnosis and Management of Bone and Joint Infections. *Drugs* 1997; **54**(2): 253-64.
9. Donegan R, Sumpio B, Blume PA. Charcot foot and ankle with osteomyelitis. *Diabetic Foot & Ankle* 2013; **4**: 10.3402/dfa.v4i0.21361.
10. Calhoun JH, Manring MM, Shirtliff M. Osteomyelitis of the Long Bones. *Seminars in Plastic Surgery* 2009; **23**(2): 59-72.
11. DP L, FA W. Osteomyelitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2004; **12**(6): 359-60.
12. (SPILF) SdPIIdLF. Recommandations pour la Pratique Clinique. Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. *Medecine et maladies infectieuses* 2007; **37**(9): 554-72.



13. Sans N, Faruch M, Lapegue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac JJ. Infections of the spinal column--spondylodiscitis. *Diagnostic and interventional imaging* 2012; **93**(6): 520-9.
14. Zimmerli W. Vertebral Osteomyelitis. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**(24): 2335-6.
15. Shikhare SN, Singh DR, Shimpi TR, Peh WC. Tuberculous osteomyelitis and spondylodiscitis. *Seminars in musculoskeletal radiology* 2011; **15**(5): 446-58.
16. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012; **16 Suppl 2**: 58-72.
17. Kapsalaki E, Gatselis N, Stefos A, et al. Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2009; **13**(5): 564-9.
18. Douchi M, Seng P, Menard A, et al. Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes and New Infections* 2015; **7**: 1-7.
19. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012; **16 Suppl 2**: 2-7.
20. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2002; **31**(4): 271-8.
21. Sur A, Tsang K, Brown M, Tzerakis N. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2015; **97**(6): 451-5.
22. Dobson G, Cowie CJ, Holliman D. Epidural abscess with associated spondylodiscitis following prostatic biopsy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2015; **97**(5): e81-2.
23. Brito LG, Giraudet G, Lucot JP, Cosson M. Spondylodiscitis after sacrocolpopexy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015; **187**: 72.
24. Afshar M, Reilly RF. Spondylodiscitis in a patient on chronic hemodialysis. *Nature reviews Nephrology* 2011; **7**(10): 599-604.

25. Chuo CY, Fu YC, Lu YM, et al. Spinal infection in intravenous drug abusers. *Journal of spinal disorders & techniques* 2007; **20**(4): 324-8.
26. Garkowski A, Zajkowska A, Czupryna P, et al. Infectious spondylodiscitis - a case series analysis. *Advances in medical sciences* 2014; **59**(1): 57-60.
27. Mikhael MM, Bach HG, Huddleston PM, Maus TP, Berbari EF. Multilevel diskitis and vertebral osteomyelitis after diskography. *Orthopedics* 2009; **32**(1): 60.
28. Kapsalaki E, Gatselis N, Stefos A, et al. Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 2009; **13**(5): 564-9.
29. Watkins CEL, Bailey MA, Patel JV, Foster N, Milner P, Scott DJA. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair Complicated by Spondylodiscitis. *EJVES Extra* 2011; **22**(3): e19-e21.
30. Fucs PM, Meves R, Yamada HH. Spinal infections in children: a review. *International orthopaedics* 2012; **36**(2): 387-95.
31. Ratcliffe J. Anatomic basis for the pathogenesis and radiologic features of vertebral osteomyelitis and its differentiation from childhood discitis. A microarteriographic investigation. *Acta Radiol Diagn* 1985; **26**(2): 137-43.
32. Gueulette E, Sana G, Libert F, Nisolle JF, Bodart E, Tuerlinckx D. [Spondylodiscitis in children: a review. A propos of two cases]. *Revue medicale de Liege* 2015; **70**(4): 189-94.
33. Bhavan KP, Kirmani N. Hematogenous vertebral osteomyelitis. *Missouri medicine* 2009; **106**(4): 277-82.
34. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC. Postoperative spondilodiscitis. *International orthopaedics* 2012; **36**(2): 433-8.
35. McDermott H, Bolger C, Humphreys H. Postprocedural discitis of the vertebral spine: challenges in diagnosis, treatment and prevention. *The Journal of hospital infection* 2012; **82**(3): 152-7.
36. Fort NM, Aichmair A, Miller AO, Girardi FP. L5-S1 *Achromobacter xylosoxidans* infection secondary to oxygen-ozone therapy for the treatment of lumbosacral disc herniation: a case report and review of the literature. *Spine* 2014; **39**(6): E413-6.
37. Colmenero J, Jimenez-Mejias M, Sanchez-Lora F, et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Annals of the rheumatic diseases* 1997; **56**(12): 709-15.

38. Locke T, Kell ME, Bhattacharyya D, Cole AA, Chapman AL. Spontaneous methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis-Short course antibiotic therapy may be adequate: Evidence from a single centre cohort. *Journal of infection and public health* 2014; **7**(1): 44-9.
39. Zou MX, Peng AB, Dai ZH, et al. Postoperative initial single fungal discitis progressively spreading to adjacent multiple segments after lumbar discectomy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2015; **128**: 101-6.
40. Chen CH, Chen WL, Yen HC. *Candida albicans* lumbar spondylodiscitis in an intravenous drug user: a case report. *BMC research notes* 2013; **6**: 529.
41. E. Turgut Tali M, A. Yusuf Oner M, A. Murat Koc M. Pyogenic Spinal Infections. *Neuroimaging clinics of North America* 2015; **23**(2): 193-208.
42. S. G. Spinal infections. *Bone & Joint Journal* 2005; **87**(11): 1454-58.
43. Skaf GS, Kanafani ZA, Araj GF, Kanj SS. Non-pyogenic infections of the spine. *International journal of antimicrobial agents* 2010; **36**(2): 99-105.
44. Dabrowska M, Drabarek T, Muraszko-Klaudiel A, Slawek J. A thoracic tuberculous spondylodiscitis after intravesical BCG immunotherapy of bladder cancer - Case report and literature review. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2015; **49**(6): 460-6.
45. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *Journal of infection and public health* 2010; **3**(1): 5-16.
46. Bo W, Longyi C, Jian T, et al. A pyogenic discitis at c3-c4 with associated ventral epidural abscess involving c1-c4 after intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis: a case report. *Spine* 2009; **34**(8): E298-304.
47. Friedland DP, Hills JR. Cervical epidural spinal infection: MR imaging characteristics. *AJR American journal of roentgenology* 1994; **163**(3): 699-704.
48. Oktenoglu T, Sasani M, Cetin B, et al. Spontaneous pyogenic spinal epidural abscess. *Turkish neurosurgery* 2011; **21**(1): 74-82.
49. Carragee EJM, Kim DM, van der Vlugt TM, Vittum DB. The Clinical Use of Erythrocyte Sedimentation Rate in Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. *Spine* 1997; **22**(18): 2089-93.
50. Rath SAMD, Neff UMD, Schneider OMD, Richter H-PMD. Neurosurgical Management of Thoracic and Lumbar Vertebral Osteomyelitis and Discitis in Adults: A Review of 43 Consecutive Surgically Treated Patients. *Neurosurgery* 1996; **38**(5): 926-33.

51. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, Reiter MF. Postoperative spinal wound infections and postprocedural diskitis. *The journal of spinal cord medicine* 2007; **30**(5): 441-51.
52. Arbelaez A, Restrepo F, Castillo M. Spinal infections: clinical and imaging features. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 2014; **23**(5): 303-14.
53. Leone A, Dell'Atti C, Magarelli N, et al. Imaging of spondylodiscitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012; **16 Suppl 2**: 8-19.
54. Staffen W, Huemer M, Patt M, Dollenz M, Ladurner G. Spondylodiscitis: clinical and MRI findings. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 1998; **8**(1): 58-9.
55. Ritchie DA. Commentary on the MRI appearances of early osteomyelitis and discitis. *Clinical radiology* 2010; **65**(12): 982-3.
56. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clinical radiology* 2010; **65**(12): 974-81.
57. Davison JM, Graham JA, Nieves NM, Yoest SM. PET-CT confirms the diagnosis of pyogenic spondylodiscitis complicated by psoas abscess. *BMJ case reports* 2013; **2013**.
58. Bertagna F, Pizzocaro C, Biasiotto G, Giubbini R, Werner T, Alavi A. (18)F-FDG-PET/CT findings in patients affected by spondylodiscitis. *Hellenic journal of nuclear medicine* 2010; **13**(2): 166-8.
59. Nakahara M, Ito M, Hattori N, et al. 18F-FDG-PET/CT better localizes active spinal infection than MRI for successful minimally invasive surgery. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2015; **56**(7): 829-36.
60. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Osteomyelitis. *Seminars in Nuclear Medicine* 2015; **45**(1): 32-46.
61. Friedman JA, Maher CO, Quast LM, McClelland RL, Ebersold MJ. Spontaneous disc space infections in adults. *Surgical neurology* 2002; **57**(2): 81-6.
62. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; **4**(3): 539-50.
63. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2007; **74**(2): 133-9.

64. Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al. Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults. *Infection* 2009; **37**(6): 478-96.
65. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2009; **129**(11): 1495-504.
66. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; **66**(suppl 4): iv7-iv15.
67. Komatsu M, Takahata M, Sugawara M, et al. Penetration of linezolid into rabbit intervertebral discs and surrounding tissues. *European Spine Journal* 2010; **19**(12): 2149-55.
68. Sobottke R, Rollinghoff M, Zarghooni K, et al. Spondylodiscitis in the elderly patient: clinical mid-term results and quality of life. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2010; **130**(9): 1083-91.
69. Lam KS, Webb JK. Discitis. *Hospital medicine (London, England : 1998)* 2004; **65**(5): 280-6.
70. Woertgen C, Rothoerl RD, Englert C, Neumann C. Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-Item Short Form Health Survey. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2006; **4**(6): 441-6.
71. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005; **34**(5): 766-71.
72. Turunc T, Demiroglu YZ, Uncu H, Colakoglu S, Arslan H. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *The Journal of infection* 2007; **55**(2): 158-63.
73. Kim CJ, Song KH, Jeon JH, et al. A comparative study of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine* 2010; **35**(21): E1096-100.
74. ISS. La tubercolosi in Italia - Rapporto 2008.
75. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; **21**, **Supplement 2**: S27-S32.
76. Patzakis MJ, Rao S, Wilkins J, Moore TM, Harvey PJ. Analysis of 61 Cases of Vertebral Osteomyelitis. *Clinical orthopaedics and related research* 1991; **264**: 178-83.

77. Legrand E, Massin P, Levasseur R, Hoppé E, Chappard D, Audran M. Stratégie diagnostique et principes thérapeutiques au cours des spondylodiscites infectieuses bactériennes. *Revue du rhumatisme* 2006; **73**(4): 373-9.
78. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: A Systematic Review of Clinical Characteristics. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2009; **39**(1): 10-7.
79. Jiménez-Mejías ME, de Dios Colmenero J, Sánchez-Lora FJ, et al. Postoperative Spondylodiskitis: Etiology, Clinical Findings, Prognosis, and Comparison with Nonoperative Pyogenic Spondylodiskitis. *Clinical Infectious Diseases* 1999; **29**(2): 339-45.
80. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: A review. *The journal of spinal cord medicine* 2011; **34**(5): 440-54.
81. Litao M, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatric annals* 2014; **43**(10): 417-20.
82. Adam D, Papacocea T, Hornea I, Croitoru R. Postoperative spondylodiscitis. A review of 24 consecutive patients. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)* 2014; **109**(1): 90-4.
83. Tronnier V, Schneider R, Kunz U, Albert F, Oldenkott P. Postoperative spondylodiscitis: results of a prospective study about the aetiology of spondylodiscitis after operation for lumbar disc herniation. *Acta neurochirurgica* 1992; **117**(3-4): 149-52.
84. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 1985; **157**(1): 157-66.
85. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine* 2006; **31**(23): 2695-700.
86. Nam KH, Song GS, Han IH, Choi BK, Cha SH. Diagnostic Value of Biopsy Techniques in Lumbar Spondylodiscitis: Percutaneous Needle Biopsy and Open Biopsy. *Korean Journal of Spine* 2011; **8**(4): 267-71.
87. Blondel B, Fuentes S, Pech-Gourg G, Metellus P, Dufour H. [Minimally invasive osteosynthesis in septic conditions]. *Neuro-Chirurgie* 2011; **57**(1): 15-20.
88. EARS-Net. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2014.
89. Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, et al. Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2001; **68**(6): 504-9.

90. Sapico FL, Montgomerie JZ. Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Report of Nine Cases and Review of the Literature. *Review of Infectious Diseases* 1979; **1**(5): 754-76.
91. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 2000; **25**(13): 1668-79.

